

## НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ФАРМАКО-ЭЭГ ЭФФЕКТОВ ЛЕЙТРАГИНА ПОСРЕДСТВОМ НОРМИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРОГРАММ МОЗГА КОШЕК

Ю.В. Фокин, Н.Н. Каркищенко\*, М.М. Борисова

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»

143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Изучены центральные механизмы лейтрагина при ингаляционном введении посредством нормирования с помощью быстрого преобразования Фурье функций электрограмм головного мозга кошек. Фармако-электроэнцефалографический (фармако-ЭЭГ) анализ показал, что пиковое действие лейтрагина на параметры электрограмм головного мозга отмечается приблизительно через 30 мин после введения, сохраняется на протяжении около 2 ч и характеризуется преимущественной депрессией всех анализируемых ритмов по сравнению с исходными значениями. В области гиппокампа нормированные электрограммы мозга (НЭМ) несут менее выраженный характер активации, в области поясной извилины и заднего гипоталамуса — более выраженный, что может характеризовать лейцинэнкефалиновую регуляцию интрацентральных отношений головного мозга. Наиболее значимые эффекты, полученные в высокочастотных  $\beta$ - и  $\gamma$ -ритмах (около 20–25, 40 и 60 Гц), свидетельствуют о повышении  $\gamma$ -активности вставочных нейронов и торможении пирамидных клеток, что может указывать на противотревожное, антидепрессивное, противоэпилептическое, обезболивающее и проч. сходные действия исследуемого вещества. Обнаружены совпадения параметров нормированных электрограмм мозга при действии лейтрагина и производных гамма-аминомасляной кислоты (глутамина, габапентина, прегабалина и фенибута), преимущественно на частотах около 40 и 60 Гц, а также при действии ноотропов (семакс), выражающиеся в активации гиппокампа и заднего гипоталамуса на частотах около 60–65 Гц. Это даёт основания предполагать, что действие лейтрагина отражает механизмы ГАМК-ергической модуляции гиппокампа и префронтального неокортекса, а также оказывает позитивное влияние на умственную работоспособность, консолидацию памяти и когнитивные функции. Применение лейтрагина позволяет моделировать и изучать механизмы, оказывающие позитивное влияние при лечении заболеваний, вызванных в т. ч. новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Ключевые слова:** лейтрагин, лейцинэнкефалин, фармакологическая модуляция, когнитивные функции, нейровизуализация, электрограммы головного мозга, нормированная ЭГМ (НЭМ), быстрое преобразование Фурье (БПФ), фармако-электроэнцефалография (фармако-ЭЭГ), кошки, гиппокамп, фронтальная кора мозга

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Фокин Ю.В., Каркищенко Н.Н., Борисова М.М. Нейровизуализация фармако-ЭЭГ эффектов лейтрагина посредством нормированных электрограмм мозга кошек. *Биомедицина*. 2020;16(4):71–82. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-71-82>

Поступила 20.04.2020

Принята после доработки 17.07.2020

Опубликована 26.10.2020

## NEUROISUALIZATION OF PHARMACO-EEG EFFECTS OF LEUTRAGINE BY NORMALIZED CAT BRAIN ELECTROGRAMS

Yuriy V. Fokin, Nikolay N. Karkischenko\*, Mariya M. Borisova

*Scientific Center of Biomedical Technologies  
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1*

The central mechanisms of leutragine during inhalational administration were investigated by analyzing normalized brain cat electrograms obtained by the method of Fast Fourier Transform (FFT). According to the conducted pharmacoelectroencephalography (pharmacoe-EEG) analysis, Leutragine demonstrates a maximum effect on the parameters of brain electrograms approximately 30 minutes after administration followed by its persistence for about 2 hours. The observed effect is characterized predominantly by a depression of all analyzed rhythms compared to the initial values. Normalized brain electrograms (NBE) are less pronounced in the area of the hippocampus, although being more pronounced in the area of the cingulate gyrus and posterior hypothalamus. This may indicate the leucinecephaline regulation of intracerebral relations of the brain. The most significant effects obtained in high-frequency  $\beta$ - and  $\gamma$ -rhythms (about 20–25, 40 and 60 Hz) indicate an increase in the  $\gamma$ -activity of interneurons and inhibition of pyramidal cells, which may indicate an anti-anxiety, antidepressant, antiepileptic, analgesic and similar actions of the substance under study. The NBE parameters were found to be identical under the action of Leutragine and the derivatives of gamma-aminobutyric acid (glutamine, gabapentin, pregabalin, and phenibut), mainly at frequencies of about 40 and 60 Hz. Similar NBE parameters were obtained under the action of nootropics (semax), which is expressed in the activation of the hippocampus and the hypothalamus posterior at frequencies of about 60–65 Hz. This suggests that the action of Leutragine reflects the mechanisms of GABAergic modulation of the hippocampus and prefrontal neocortex, at the same time as having a positive effect on mental performance, memory consolidation and cognitive function. Leutragine can be used to model and study mechanisms exhibiting a positive effect in the treatment of diseases caused, among other things, by the new coronavirus infection COVID-19.

**Keywords:** leutragine, leucinecephaline, pharmacological modulation, cognitive functions, psychedelics, neuroimaging, brain electrograms, normalized brain electrograms (NBE), fast Fourier transform (FFT), pharmacoelectroencephalography (pharmacoe-EEG), cats, hippocampus, frontal cortex

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Fokin Yu.V., Karkischenko N.N., Borisova M.M. Neuroisualization of Pharmacoe-EEG Effects of Leutragine by Normalized Cat Brain Electrograms. *Journal Biomed.* 2020;16(4):71–82. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-71-82>

*Submitted 20.04.2020*

*Revised 17.07.2020*

*Published 26.10.2020*

### Введение

Лейцинэнкефалин — один из опиоидных пептидов (эндогенных лигандов опиатных рецепторов), относящихся к эндорфинам, полипептидным химическим соединениям, по способу действия сходным с опиатами (морфиноподобными соединениями), которые естественным путём вырабаты-

ваются в нейронах головного мозга и обладают способностью уменьшать боль, аналогично опиатам, и влиять на эмоциональное состояние.

Пептиды действуют несколькими путями: через взаимодействие со специфическими клеточными рецепторами (эндорфины, энкефалины); путем моделирующего воздей-

ствия на различные нейротрансмиттерные или ферментсинтезирующие системы; посредством взаимодействия с другими пептидами и гормонами [3]. Некоторые опиатные рецепторы локализованы на пресинаптических мембранах, что позволяет им выполнять модуляцию синаптических процессов [31], в т. ч. принимать непосредственное участие в проведении болевых импульсов [36]. Энкефалины способны индуцировать изменение потенциала постсинаптических мембран [43]. Имеется тесная связь между катехоламинергической и опиоидной системами, значительная корреляция в содержании дофамина, норадреналина и опиоидных пептидов. Опиоиды повышают выделение серотонина нервными окончаниями [29], а серотонинергическая система участвует в потенцировании активности опиоидов [8]. ГАМК-ергические ингибиторные нейроны также стимулируются опиоидами, в то же время стимуляция ГАМК-рецепторов усиливает эффекты опиатных пептидов [1]. Взаимосвязь функционирования двух систем подтверждается и тем, что антагонист опиатных рецепторов налуксон в больших дозах является антагонистом ГАМК-рецепторов [41]. Кроме вышеперечисленных механизмов воздействия опиоидов на организм, изменение концентрации того или иного регуляторного пептида, согласно концепции И.П. Ашмарина [2], может изменить на длительное время состояние всего пептидного континуума, что, в конечном счете, приведет к сложной картине процессов отставленных во времени функциональной активности различных систем органов.

В *corpus striatum* и *nucleus accumbens* опиоиды взаимодействуют с дофамином, гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), глутаматом и ацетилхолином и регулируют процессы локомоторной деятельности, стереотипных поведенческих реакций, нейрональных аффективных реакций. Модуляция уровня проэнкефалиновых и протахининовых мРНК опосредуется воздействи-

ем стероидных гормонов надпочечников на нигростриатальные и мезолимбические структуры мозга [35].

DPDPE, агонист 5-опиоидных рецепторов, вызывает активацию нисходящих спинальных структур, которые при участии ГАМК и ГАМК-рецепторов вовлечены в антиболевые реакции [39]. DAGO, селективный  $\mu$ -антагонист, а также морфин вызывали увеличение концентрации гистамина и его рилизинг из нервных окончаний структур *striatum* [44].

Изучено участие серотонинергической системы и белков головного мозга в механизмах действия энкефалинов на процессы обучения и памяти [7, 23]. Установлено, что влияние опиоидных пептидов более выражено в условиях функционального нарушения высшей нервной деятельности. Предполагается, что опиатные пептиды участвуют в механизмах формирования устойчивости к эмоциональному стрессу. У животных, устойчивых к эмоциональному стрессу, содержание  $\beta$ -эндорфина и пептида  $\delta$ -сна в крови и гипоталамусе выше по сравнению с предрасположенными к стрессу животными [26].

Эндорфины проявляют свойство стимуляции длительной памяти [37]. Под влиянием опиатных пептидов происходит восстановление зрительной функции при пигментивной дегенерации сетчатки [22]. Существуют данные о влиянии опиоидного пептида даларгина на регенерацию периферической нервной системы [10]. Энкефалины и их синтетические аналоги, в т. ч. и даларгин, нормализуют функциональную активность поджелудочной железы при остром панкреатите [9, 14].

**Пептиды и лёгкие.** Особую роль нейропептиды выполняют в регуляции дыхательных функций. Доказано, что в эффектах нейропептидов особую заинтересованность проявляют поверхностные вентролатеральные структуры продолговатого мозга. От их концентрации зависит активность нейронов дыхательного центра. С помощью

петч-клемпинга показано, что тиролиберин и, особенно, лейцинэнкефалин активируют спонтанную активность нейронов за счет блокады калиевого А-тока. Получены доказательства влияния нейропептидов на рефлекс Геринга — Брейера, лежащего в основе механизма регуляции глубины дыхания [11]. Это еще раз указывает на то, что многие интимные механизмы лейцинэнкефалина «Лейтрагин» сопряжены с регуляцией интрацентральных взаимоотношений и там их следует искать.

В условиях острой и хронической гипоксии повышается концентрация опиоидов в организме, активируется поверхность  $\mu$ - и  $\chi$ -опиоидных рецепторов [34]. Активация эндогенной опиоидной системы является компенсаторной и направлена на повышение резистентности организма к гипоксии [28]. Нейрофармакологический анализ с использованием в качестве анализаторов нейротропных средств медиаторного типа действия (фентоламин, пропранолол, атропин, биккуллин и др.) показал, что в осуществлении противогипоксического действия вместе с опиоидным субстратом участвуют и другие нейрохимические системы организма [4]. При этом имеются элементы сходства и различия в медиаторном действии морфина и аналогов энкефалинов.

Авторским коллективом сотрудников НЦБМТ ФМБА России в предыдущих публикациях в этом выпуске показано позитивное влияние лейтрагина на снижение проявлений острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванного в т. ч. вирусными пневмониями, включая коронавирусную инфекцию нового типа COVID-19.

Эффекты опиоидов блокируются антагонистами опиоидных пептидов, что указывает на опосредованность данного эффекта через опиоидные рецепторы.

Особое значение имеют антистрессорный [6, 13, 24, 25] и четкий органопротекторный компонент в фармакологической активности опиоидных пептидов.

**Целью работы** явилось изучение центральных механизмов лейтрагина посредством нормирования с помощью быстрого преобразования Фурье (БПФ) функций электрограмм головного мозга.

## Материалы и методы

**Объектами исследований** явились взрослые кошки обоего пола в возрасте более 3 лет, не имеющие признаков чистопородности, массой тела 4–6 кг.

Кормление, содержание, карантин и обращение с животными соответствовали правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Исследования выполнялись согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя, санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [17, 27] и подробно описаны в наших предыдущих работах по данной тематике [20, 21].

**Вживление электродов** в головной мозг животных производилось стереотаксическим путем в виде разработанных электродных конструкций.

## Анализ эффектов нейронсихотропных средств

Лейтрагин вводился ингаляционным способом в малых, субтерапевтических дозах, эквивалентных массе тела кошек, однократно, что позволяет выявить деликатные изменения в мозговых структурах-мишенях и их влияние на интрацентральные отношения головного мозга с помощью

фармако-электроэнцефалографического (фармако-ЭЭГ) анализа. В сравнительном анализе исследуемый препарат был введен ректальным способом в тех же дозах.

**Регистрация и анализ параметров электрограмм** осуществлялись с помощью разработанных в НЦБМТ ФМБА России инновационных технических средств и программного обеспечения [20, 21].

Выбор квазистационарных участков ЭГМ, алгоритмы нормирования данных ЭГМ и блок-схема используемого технического устройства представлены в работе [19].

### **Графическое представление результатов**

На графиках представлены наиболее характерные результаты по обозначенным реперным точкам.

Получаемые данные показаны на трёх графиках, нанесённых на круговую векторную диаграмму и отражающих средние значения:

- 1) фоновых измерений — синие линии;
- 2) воздействия (экспериментальных данных) — красные линии;
- 3) НЭМ нормированных данных (десятичный логарифм) — жёлтые линии.

На диаграмме отмечены:

- цифровое кодирование — частоты ЭГ (1–64 Гц);
- спектральные характеристики ЭГ (круговые сектора) — от 0 (внутренний сектор) до  $\lg 10^n$  (внешний сектор);
- базисная линия нормирования — нами принята за единицу. Расположение кривой НЭМ внутри (ближе к внутреннему сектору диаграммы) свидетельствует о снижении мощности частот ЭГ при воздействии по сравнению с фоновыми данными, расположение снаружи (ближе к внешнему сектору) — о повышении мощности частот ЭГ по сравнению с фоном.

На диаграммах указаны все частоты ЭГ анализируемого диапазона, и для удобства восприятия материала специалистами,

привычными к традиционной форме интерпретации ЭГ, мы разграничили частоты согласно принятой классификации на дельта- —  $\delta$ - (1–4 Гц), тета- —  $\theta$ - (5–8 Гц), альфа- —  $\alpha$ - (9–12 Гц), сигма- —  $\sigma$ - (13–16 Гц), бета- —  $\beta$ - (17–30 Гц) и гамма- —  $\gamma$ - (31–64 Гц) диапазоны, хотя имеются и др. представления о границах диапазонов.

### **Выявление когнитивных функций**

Когнитивные функции, которые по нашим собственным данным и сведениям зарубежной литературы [15, 16, 19, 38, 40] связаны с активностью высокочастотного  $\gamma$ -диапазона электрограмм мозга [30, 32, 33, 42], оценивались субъективно, визуально (путём фото- и видеорегистрации), с помощью инструментальных методов измерения элементарных проявлений и перцептивных циклов сложных поведенческих эквивалентов психомоторных реакций человека, а также аналитических БПФ-параметров электрограмм локальных зон головного мозга кошек.

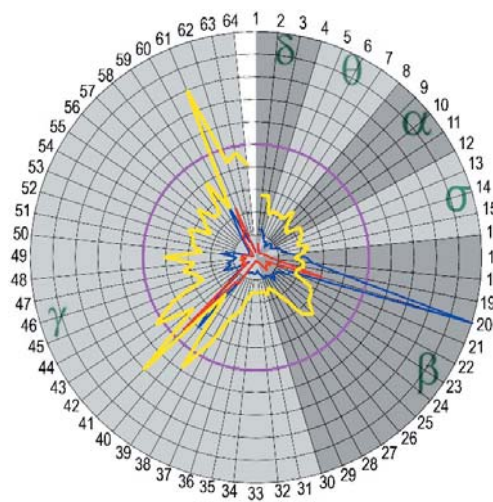
### **Результаты и их обсуждение**

Результаты фармакокинетических исследований пептида Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg показали, что он не проникает через гематоэнцефалический барьер при внутривенном введении в дозе 150 мкг/кг [12]. По видимому, центральные эффекты этого пептида связаны с его воздействием на периферические рецепторы.

Посредством регистрации и фармако-ЭЭГ анализа определены информативные параметры, свидетельствующие об изменении биоэлектрической активности мозга при действии лейтрагина, результаты его влияния на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 1–7.

Действие исследуемого вещества на параметры электрограмм головного мозга отмечается сразу после введения и достигает наибольшего эффекта приблизительно через 30 мин. Регистрируется преимуще-





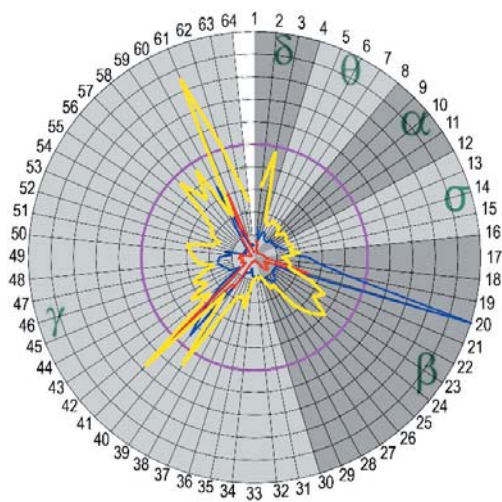
**Рис. 1.** Параметры ЭГМ и НЭМ в области Pr (Gyrus proreus — прореальная извилина) через 30 мин после введения лейтрагина. Синяя кривая — фоновые измерения, красная кривая — воздействие, желтая кривая — НЭМ. Розовый контур — базисная линия нормирования. Цифровое кодирование — частоты, Гц. Круговые сектора — спектральные характеристики ЭГМ.

**Fig. 1.** BE and NBE parameters in the Pr brain area (pro-real gyrus) 30 min after administration of levetiracetam. The blue curve is background measurements, the red curve is impact, the yellow curve is NBE. The pink contour is the basic line of valuation. Digital coding on the perimeter is the frequency, Hz. Circular sectors are the spectral characteristics of BE.

ственная депримация всех анализируемых ритмов по сравнению с исходными значениями.

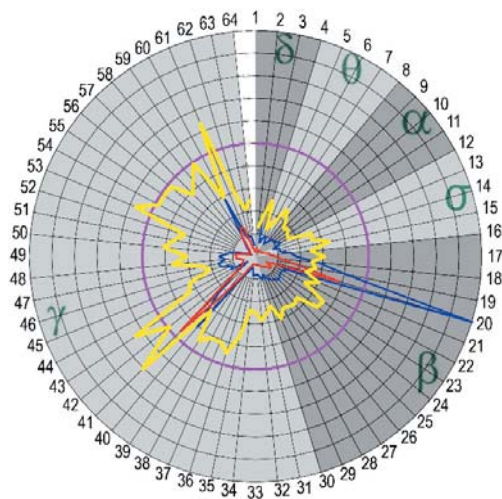
На фоне угнетения в области прореальной извилины, передней супрасильвиевой извилины и хвостатого ядра отмечаются эпизоды активации на частотах около 40 и 60 Гц, традиционно относящихся к высокочастотным  $\beta$ - и  $\gamma$ -диапазонам. Разница обнаруженных эффектов с фоновыми данными достигает 20–70%.

В области ретикулярной формации (NRT, по [5]) отмечается также всплеск на частоте около 3 Гц ( $\delta$ -диапазон) на 40% по сравнению с фоном. При этом во всех описанных областях мозга обнаруживается близкая к фоновым значениям активность в  $\beta$ -диапазоне (23–26 Гц).



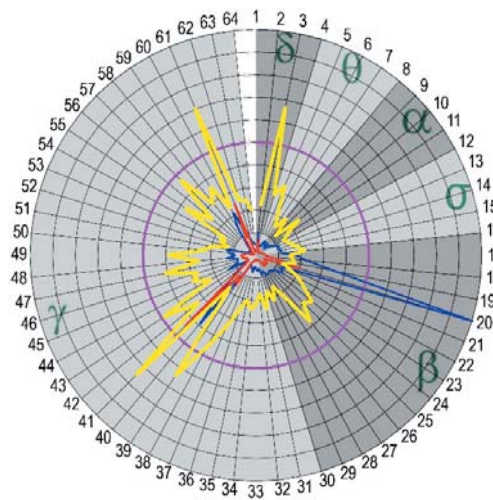
**Рис. 2.** Параметры ЭГМ и НЭМ в области GSSA (Gyrus suprasylvius anterior — передняя супрасильвиева извилина) через 30 мин после введения лейтрагина. Все обозначения — как на рис. 1.

**Fig. 2.** BE and NBE parameters in the GSSA brain area (Gyrus suprasylvius anterior — front suprasylvius gyrus) 30 min after administration of levetiracetam. For all designations, refer to Fig. 1.



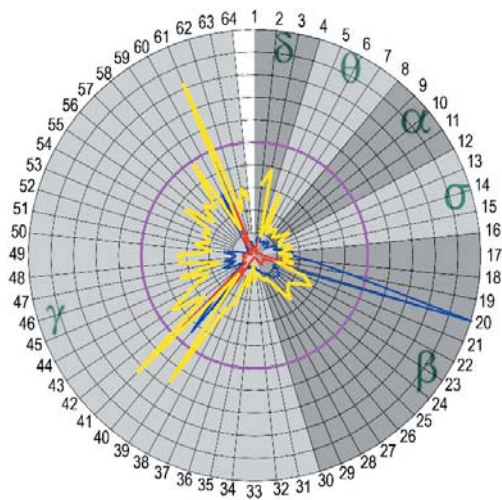
**Рис. 3.** Параметры ЭГМ и НЭМ в области HIP (Hippocampus, гиппокамп) через 30 мин после введения лейтрагина. Все обозначения — как на рис. 1.

**Fig. 3.** BE and NBE parameters in the HIP brain area (Hippocampus) 30 min after administration of levetiracetam. For all designations, refer to Fig. 1.



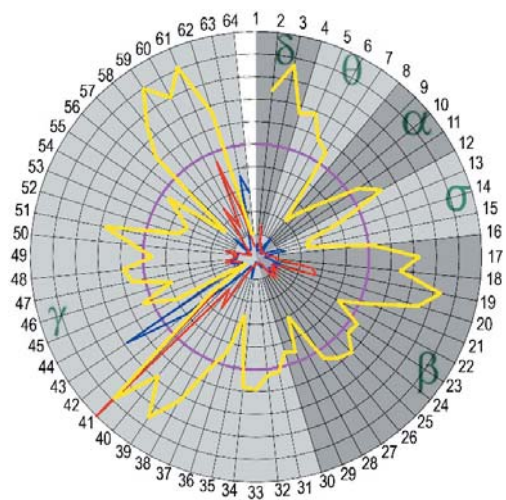
**Рис. 4.** Параметры ЭГМ и НЭМ в области NRT (Nucleus reticularis tegmenti — ретикулярная формация) через 30 мин после введения лейтрагина. Все обозначения — как на рис. 1.

**Fig. 4.** BE and NBE parameters in the NRT brain area (Nucleus reticularis tegmenti — reticular formation) 30 min after administration of leutragine. For all designations, refer to Fig. 1.



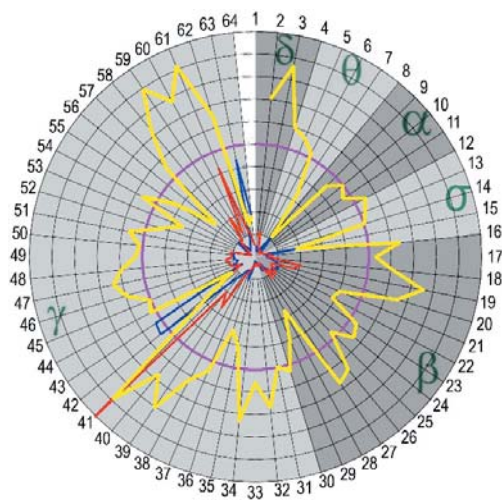
**Рис. 5.** Параметры ЭГМ и НЭМ в области CD (Nucleus caudatus — хвостатое ядро) через 30 мин после введения лейтрагина. Все обозначения — как на рис. 1.

**Fig. 5.** BE and NBE parameters in the CD brain area (Nucleus caudatus) 30 min after administration of leutragine. For all designations, refer to Fig. 1.



**Рис. 6.** Параметры ЭГМ и НЭМ в области GC (Gyrus cingule — поясная извилина) через 30 мин после введения лейтрагина. Все обозначения — как на рис. 1.

**Fig. 6.** BE and NBE parameters in the GC brain area (Gyrus cingule) 30 min after administration of leutragine. For all designations, refer to Fig. 1.



**Рис. 7.** Параметры ЭГМ и НЭМ в области NHP (Nucleus hypothalamus posterior — задний гипоталамус) через 30 мин после введения лейтрагина. Все обозначения — как на рис. 1.

**Fig. 7.** BE and NBE parameters in the NHP brain area (Nucleus hypothalamus posterior) 30 min after administration of leutragine. For all designations, refer to Fig. 1.

Наименее выраженные признаки активации отмечаются в области гиппокампа. Здесь регистрируются незначительные (не более 20% от исходного уровня) эпизоды активации на высоких частотах  $\gamma$ -диапазона — около 41–43, 52 и 61 Гц.

Существенные различия наблюдаются в области поясной извилины с чередующимися эффектами депримации и активации. Одновременно с преимущественным угнетением частот 10–15 Гц в области 3, 20, 40 и 60 Гц отмечается активация ритмов. Разница обнаруженных эффектов с фоновыми данными достигает 100%. Практически аналогичные эффекты отмечаются в области заднего гипоталамуса.

Описываемые изменения сохраняются на протяжении около 1,5–2 ч после введения, и на протяжении до 24 ч регистрируемая НЭМ анализируемых областей мозга близка к фоновым значениям до эксперимента. Спустя сутки отмечаются единичные эпизоды активации около 40 и 60 Гц, составляющие в среднем около 50% от исходного уровня.

Наиболее значимые эффекты, полученные в высокочастотных  $\beta$ - и  $\gamma$ -ритмах, свидетельствуют о повышении  $\gamma$ -активности вставочных нейронов и торможении пирамидных клеток, что может указывать на противотревожное, антидепрессивное, противоэпилептическое, обезболивающее и проч. сходные действия исследуемого вещества, а также улучшение консолидации памяти и когнитивных функций.

Эффекты ингаляционного введения исследуемого препарата сходны с таковыми при ректальном введении. Общая депримация и эпизоды активации в области проречальной извилины, передней супрасильвиевой извилины и ретикулярной формации на частотах около 40 и 60 Гц при ингаляционном введении лейтрагина на 20–30% менее выражены, чем при ректальном введении действующего вещества (лейцинэнкефалина).

Сопоставляя описанные результаты с полученными нами ранее при анализе эффектов производных ГАМК на активность мозга кошек [18], можно проследить и совпадения параметров НЭМ при действии глутамина, габапентина, прегабалина и фенибуты, преимущественно на частотах около 40 и 60 Гц. Обнаруживается сходство полученных данных с эффектами некоторых исследованных нами ноотропных препаратов: при фармакодинамически и фармакокинетически близком действии семакса также наблюдаются элементы активации гиппокампа и заднего гипоталамуса на частотах около 60–65 Гц. Это даёт основания предполагать, что действие лейтрагина отражает механизмы ГАМК-ергической модуляции гиппокампа и префронтального неокортекса, а также оказывает позитивное влияние на умственную работоспособность и когнитивные процессы.

## Выводы

1. Пиковое действие лейтрагина на параметры электрограмм головного мозга отмечается приблизительно через 30 мин после введения, сохраняется на протяжении около 2 ч и характеризуется преимущественной депримацией всех анализируемых ритмов по сравнению с исходными значениями.

2. Наименее выраженные признаки активации отмечаются в области гиппокампа, наиболее выраженные — в области поясной извилины и заднего гипоталамуса, что может характеризовать лейцинэнкефалиновую регуляцию интрацентральных отношений головного мозга.

3. Нейровизуализация эффектов лейтрагина, применяемого в ингаляционной форме, наиболее ярко отражается в высокочастотных  $\beta$ - и  $\gamma$ -ритмах (около 20–25, 40 и 60 Гц), связанных с активностью вставочных нейронов и пирамидных клеток, модулирующих противотревожное, антидепрессивное, обезболивающее и проч. сходные действия исследуемого вещества, а также



улучшение консолидации памяти и когнитивных функций.

4. Применение лейтрагина, отражающего ГАМК-ерическую активность и повышающего умственную работоспособность,

позволяет моделировать и изучать механизмы, оказывающие позитивное влияние при лечении заболеваний, вызванных в т. ч. новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Андреев Б.В. Нейрофармакологический и биохимический анализ роли системы ГАМК в регуляции болевой чувствительности. В кн.: *Фармакологические аспекты обезбоживания*. Л., 1983. С. 43–44. [Andreev B.V. Neirofarmakologicheskij i biohimicheskij analiz roli sistemy GAMK v reguljacii bolevoj chuvstvitel'nosti [Neuropharmacological and biochemical analysis of the role of the GABA system in the regulation of pain sensitivity]. In: *Farmakologicheskie aspekty obezboživaniya* [Pharmacological aspects of pain relief]. Leningrad, 1983. P. 43–44. (In Russian)].
2. Ашмарин И.П. Гипотеза о существовании новой высшей категории в иерархии регуляторных пептидов. *Нейрохимия*. 1987;1:23–27. [Ashmarin I.P. Gipoteza o sushchestvovanii novoj vysshej kategorii v ierarhii reguljatornyh peptidov [Hypothesis about the existence of a new higher category in the hierarchy of regulatory peptides]. *Neurochemistry*. 1987;1:23–27. (In Russian)].
3. Бадиков В.И. и др. Система эндогенных опиоидных пептидов. *Физиологический журнал*. 1985;7:840–843. [Badikov V.I., et al. Sistema endogennyh opioidnyh peptidov [System of endogenous opioid peptides]. *Physiological Journal*. 1985;7:840–843. (In Russian)].
4. Брагин Е.О., Яснецов В.В. Опиоидные и моноаминовые механизмы регуляции функций организма в экстремальных условиях. *Итоги науки и техники*. М., 1991. Т. 41. С. 181. [Bragin E.O., Yasnecov V.V. Opioidnye i monoaminovy mekhanizmy reguljacii funkcij organizma v ekstremal'nyh usloviyah [Opioid and monoamine mechanisms of regulation of body functions in extreme conditions]. *Results of science and technology* Moscow, 1991. Vol. 41. P. 181. (In Russian)].
5. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*. М.: Высшая школа, 1991. С. 399. [Buresh Ya., Bureshova O., Houston J.P. *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniju mozga i povedeniya* [Methods and basic experiments in the study of the brain and behavior]. М.: Vysshaya shkola Publ., 1991. P. 399. (In Russian)].
6. Виноградов В.А., Полонский В.М. Защитные действия опиоидных пептидов различного происхождения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1985;5:548–551. [Vinogradov V.A., Polonskij V.M. Zashchitnye dejstviya opioidnyh peptidov razlichnogo proiskhozhdeniya [Protective actions of opioid peptides of various origins]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1985;5:548–551. (In Russian)].
7. Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов В.И. *Проблемы нейрогуморальной регуляции деятельности висцеральных систем*. Л., 1987. 187 с. [Vinogradov V.A., Smagin V.G., Titov V.I. *Problemy nejrogumoral'noj reguljacii deyatel'nosti visceral'nyh sistem* [Problems of neurohumoral regulation of the activity of visceral systems]. Leningrad, 1987. 187 p. (In Russian)].
8. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю. *Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоэза*. Томск, 1990. 135 с. [Gol'dberg E.D., Dygaj A.M., Zaharova O.Yu. *Rol' opioidnyh peptidov v reguljacii gemopoeza* [The role of opioid peptides in the regulation of hematopoiesis]. Tomsk, 1990. 135 p. (In Russian)].
9. Емельянов С.И., Джикия А.А. Влияние аналога эндогенных опиоидов даларгина на структуру и функцию экзокринной ткани при экспериментальном остром панкреатите. *Фармакология и токсикология*. 1985;101–104. [Emel'yanov S.I., Dzhikiya A.A. Vliyanie analoga endogennyh opioidov dalargina na strukturu i funkciu ekzokrinnoj tkani pri eksperimental'nom ostrom pankreatite [The effect of the endogenous opioid analogue dalargin on the structure and function of exocrine tissue in experimental acute pancreatitis]. *Pharmacology and Toxicology*. 1985:101–104. (In Russian)].
10. Ильинский О.Б., Козлова В.А. Влияние аналога лей-энкефалина на симпатическую реинервацию сердечной и скелетной мышц у крыс. *Физиологический журнал*. 1989;1:33–36. [Il'inskij O.B., Kozlova V.A. Vliyanie analoga lej-enkefalina na simpaticeskuyu reinervaciju serdechnoj i skeletnoj myshc u kryс [The effect of the leu-enkephalin analog on sympathetic reinnervation of the cardiac and skeletal muscles in rats]. *Physiological Journal*. 1989;1:33–36. (In Russian)].
11. Инюшкин А.Н. *Роль нейропептидов в бульбарных механизмах регуляции дыхания*: автореф. дис. ... д.б.н. М., МГУ, 1998. 44 с. [Inyushkin A.N. *Rol' neuropeptidov v bul'barnyh mekhanizmah reguljacii dyhaniya* [Role of neuropeptides in bulbar mechanisms of respiration regulation]: avtoref. dis. ... d.b.n.]. Moscow: Moscow State University Publ., 1998. 44 p. (In Russian)].

12. Каленикова Е.И., Дмитриева О.Ф., Коробов Н.В., Жуковский С.В., Тищенко В.А., Виноградов В.А. Фармакокинетика даларгина. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 1988;34(1):75-83. [Kalenikova E.I., Dmitrieva O.F., Korobov N.V., Zhukovskij S.V., Tishchenko V.A., Vinogradov V.A. Farmakokinetika dalargina [Dalargin pharmacokinetics]. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 1988;34(1):75-83. (In Russian)].
13. Калинин В.Ю. Влияние даларгина на функциональное состояние печени в условиях острой гипоксии: дис. ... к.б.н. Ульяновск, 2000. 135 с. [Kalinin V.Yu. *Vliyaniye dalargina na funktsional'noe sostoyaniye pecheni v usloviyakh ostroj gipoksii* [The effect of dalargin on the functional state of the liver in acute hypoxia: dis. ... k.b.n.]. Ul'yanovsk, 2000. 135 p. (In Russian)].
14. Канаян А.С., Пермаков Н.К., Титова Г.П. и др. Влияние синтетических аналогов лей-энкефалина на жизнеспособные отделы поджелудочной железы при экспериментальном панкреатите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1988;4:447-450. [Kanayan A.S., Permakov N.K., Titova G.P., et al. *Vliyaniye sinteticheskikh analogov lej-enkefalina na zhiznesposobnyye otdely podzheludochnoj zhelezy pri eksperimenatal'nom pankreatite* [Effect of synthetic analogs of leuencephalin on viable pancreas in experimental pancreatitis]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1988;4:447-450. (In Russian)].
15. Каркищенко Н.Н. *Психоунитропизм лекарственных средств*. М.: Медицина, 1993. 208 с. [Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennykh sredstv* [Psychounitropism of medicines]. Moscow: Medicina Publ., 1993. 208 p. (In Russian)].
16. Каркищенко Н.Н. *Фармакология системной деятельности мозга*. Ростов: Ростиздат, 1975. 152 с. [Karkischenko N.N. *Farmakologiya sistemoj deyatel'nosti mozga* [Pharmacology of systemic activity of the brain]. Rostov: Rostizdat Publ., 1975. 152 p. (In Russian)].
17. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В. О механизмах фармакологической модуляции обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств кошек, распознаваемых методом нормирования БПФ-преобразуемых функций электрограмм фронтальной коры головного мозга и гиппокампа. *Биомедицина*. 2020;16(1):12-27. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V. *O mekhanizmah farmakologicheskoy modulyacii obsessivno-kompul'sivnykh i kognitivnykh rasstrojstv koshek, raspoznavаемых методом normirovaniya BPF-preobrazuemykh funktsij elektrogramm frontal'noj kory golovnogogo mozga i gippokampa* [Mechanisms of the Pharmacological Modulation of Obsessive-Compulsive and Cognitive Disorders in Cats Recognized by the Method of Normalizing FFT-Convertible Functions of Electrograms of the Frontal Cortex and Hippocampus]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(1):12-27. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-1-12-27.
18. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Борисова М.М. Между когнитивностью и нейропатиями: нейровизуализация эффектов ГАМК-ергической модуляции гиппокампа и префронтального неокортекса по нормированным электрограммам мозга. *Биомедицина*. 2020;16(2):12-38. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Borisova M.M. *Mezhdug kognitivnost'yu i nejropatiyami: nejrovizualizatsiya effektivov GABK-ergicheskoy modulyacii gippokampa i prefrontal'nogo neokorteksa po normirovannym elektrogrammam mozga* [Between cognitivity and neuropathies: neuroisualization of effects of GABA-ergic modulation of the hippocampus and prefrontal neocortex on normed brain electrograms]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(2):12-38. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-2-12-38.
19. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019;15(1):12-34. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. *Nejrovizualizatsiya effektivov psihoaktivnykh sredstv posredstvom normalizatsii elektrogramm golovnogogo mozga* [Neuroimaging of the Effects of Psychoactive Substances by Means of Normalization of Brain Electrograms]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2019;15(1):12-34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-12-34.
20. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Таболякова Л.А., Мокроусов М.И., Алимкина О.В. Конвергентная валидация интрацентральных отношений головного мозга животных. *Биомедицина*. 2017;3:16-39. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Mokrousov M.I., Alimkina O.V. *Konvergentnaya validatsiya intratsentral'nykh otnoshenij golovnogogo mozga zhivotnykh* [Convergent validation of intracentral relationships of the brain of animals]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2017;3:16-39. (In Russian)].
21. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Таболякова Л.А., Харитонов С.Ю., Алимкина О.В. Новые подходы к оценке интрацентральных отношений по показателям оперантного поведения и электрограмм мозга кошек. *Биомедицина*. 2018;4:4-17. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Kharitonov S.Yu., Alimkina O.V. *Novye podhody k ocenke intratsentral'nykh otnoshenij po pokazatelyam operantnogo povedeniya i elektrogramm mozga koshek* [New approaches to the assessment of intracentral relations in terms of operant behavior and electrograms of the cats brain]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2018;4:4-17. (In Russian)].

22. Костелянец Н.Б., Ильинский О.Б., Шевелев И.А. Восстановление зрительных функций при пигментной дегенерации сетчатки под влиянием регуляторных пептидов. *Физиологический журнал*. 1988;1:43–47. [Kostelyanc N.B., Il'inskij O.B., Shevelev I.A. Vostanovlenie zritel'nyh funkcij pri pigmentnoj degeneracii setchatki pod vliyaniem regulyatornyh peptidov [The restoration of visual function during retinal pigment degeneration under the influence of regulatory peptides]. *Physiological Journal*. 1988;1:43–47. (In Russian)].
23. Кругликов Р.И., Чиппенс Г.И., Гецова Е.А. О некоторых механизмах действия энкефалина на процессы обучения и памяти. *Биологические науки*. 1984;12:45–51. [Kruglikov R.I., Chippens G.I., Gecova E.A. O nekotoryh mekhanizmah dejstviya enkefalina na processy obucheniya i pamyati [On some mechanisms of enkephalin action on learning and memory processes]. *Biological Sciences*. 1984;12:45–51. (In Russian)].
24. Лишманов Ю.Б., Бранцев Н.В., Маслов Л.Н. Об участии лей-энкефалина в регуляции адаптации коры надпочечников. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1991;12:106–109. [Lishmanov Yu.B., Brancev N.V., Maslov L.N. Ob uchastii lej-enkefalina v regulyacii adaptacii kory nadpochechnikov [On the participation of leuencephalin in the regulation of adaptation of the adrenal cortex]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1991;12:106–109. (In Russian)].
25. Лишманов Ю.Б., Травков Ю.А., Реброва Т.Ю., Федотова Т.В. Влияние опиоидных нейропептидов на систему простагландинов и процессы ПОЛ в миокарде при его стрессорном повреждении. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1991;6:619–622. [Lishmanov Yu.B., Travkov Yu.A., Rebrova T.Yu., Fedotova T.V. Vliyanie opioidnyh neuropeptidov na sistemu prostaglandinov i processy POL v miokarde pri ego stressornom povrezhdenii [Influence of opioid neuropeptides on the prostaglandin system and LPO processes in the myocardium during stress damage]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1991;6:619–622. (In Russian)].
26. Пшенникова М.Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1987;3:85–88. [Pshennikova M.G. Rol' opioidnyh peptidov v reakcii organizma na stress [The role of opioid peptides in the body's response to stress]. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 1987;3:85–88. (In Russian)].
27. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с. [Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomedicinskih issledovaniyah [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010. 358 p. (In Russian)].
28. Слепушкин В.Д., Золоев Т.К., Виноградов В.А., Титов М.И. *Нейропептиды, их роль в физиологии и патологии*. Томск, 1988. 143 с. [Slepushkin V.D., Zoloev T.K., Vinogradov V.A., Titov M.I. *Neuropeptides, their role in physiology and pathology*. Tomsk, 1988. 143 p. (In Russian)].
29. Узбеков М.Г. Активность триптофан-5-гидролазы в синапсоммах мозга кролика после однократного введения опиоидного пептида Tur D - Ala - Gly - Phe - NH<sub>2</sub>. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1986;2:159–160. [Uzbekov M.G. Aktivnost' triptofan-5-gidrolazy v sinaptosomah mozga krolika posle odnokratnogo vvedeniya opioidnogo peptida Tur D - Ala - Gly - Phe - NH<sub>2</sub> [Tryptophan-5-hydrolase activity in rabbit brain synaptosomes after a single administration of the Tur D - Ala - Gly - Phe - NH<sub>2</sub> opioid peptide]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1986;2:159–160. (In Russian)].
30. Bragin A., Jandó G., Nádasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci*. 1995;15(1, Pt 1):47–60.
31. Costa L.E. Hepatic cytochrom p-450 in rats submitted to chronic hypobaric hypoxia. *Am. J. Physiol*. 1987;259(4):654–659.
32. Kann O. The interneuron energy hypothesis: Implications for brain disease. *Neurobiol. Dis*. 2016;90:75–85. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.005.
33. Kann O., Huchzermeyer C., Kovács R., Wirtz S., Schuelke M. Gamma oscillations in the hippocampus require high complex I gene expression and strong functional performance of mitochondria. *Brain*. 2011;134(Pt 2):345–358. DOI: 10.1093/brain/awq333.
34. Mayfield K.P., D'Alecy L.G. Role of endogenous opioid receptor ligand in the acute adaptation to hypoxia. *Brain. Res*. 1992;582:226–231.
35. Medowel J., Kitcher J. Development of opioid system, peptides, receptors and pharmacology. *Brain Res. Reviewer*. 1987;12:397.
36. Me Givem R.F., Mousa S., Couri D., Bemtston G.G. Prolonged in the mittent footshock stress decreases met and leu enkephalin in brain with concomitant decreases in pain the eshold. *Life Sci*. 1983;33(1):47–54.
37. Mueller E., Cenazzani A. Central and Peripheral Endorphins. *Basic and Clinical Aspects*. Raven New York Press, 1984. 178 p.
38. Nilsson L.-G., Markowitsch H.J. *Cognitive Neuroscience of Memory*. Seattle: Hogrefe & Huber Publ., 1999. 57 p.
39. Patel A. Inhibitors of enkephalin-degrading enzymes as potential therapeutic agents. *Prag. Med. Chem*. 1993;30:327.

40. Polunina A.G., Davydov D.M. EEG correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale. *Int. J. Neurosc.* 2006;116(10):1231–1248.
41. Sawynok J., Pinsky C., Labella F. Minireview of the specificity of naloxone as the opiate antagonist. *Life Sci.* 1979;25:1621–1632.
42. Tort A.B., Kramer M.A., Thorn C., Gibson D.J., Kubota Y., Graybiel A.M., et al. Dynamic crossfrequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008;105(51):20517–20522. DOI: 10.1073/pnas.0810524105.
43. Watson S.J., Akil H., Richard C.W., Barchas J.P. Evigena for the separat opiate peptide neuronal systems. *Nature.* 1978;275:226–228.
44. Yamada K., Nabeshima T. Stress-induced behavioral responses and multiple opioid system in the brain. *Behav. Brain Res.* 1995;67:133.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Фокин Юрий Владимирович**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [fokin@scbmt.ru](mailto:fokin@scbmt.ru)

**Каркищенко Николай Николаевич\***, д.м.н., проф., акад. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [niknik2808@yandex.ru](mailto:niknik2808@yandex.ru)

**Борисова Мария Михайловна**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
e-mail: [borisova\\_mm@mail.ru](mailto:borisova_mm@mail.ru)

**Yuriy V. Fokin**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [fokin@scbmt.ru](mailto:fokin@scbmt.ru)

**Nikolay N. Karkischenko\***, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [niknik2808@yandex.ru](mailto:niknik2808@yandex.ru)

**Mariya M. Borisova**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [borisova\\_mm@mail.ru](mailto:borisova_mm@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author