

Влияние пегилированной гиалуронидазы на поведенческие реакции и электрическую активность сердца

А.М. Швецова^{1,3}, М.А. Королев¹, А.А. Чурин³, К.И. Ершов^{1,2}, П.Г. Мадонов^{1,2}

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

Резюме

Широкое использование препаратов тестикулярной гиалуронидазы обуславливает особый интерес в создании пероральной лекарственной формы. Разрабатываемое нами лекарственное средство, представляющее собой гиалуронидазу, пегилированную по технологии электронно-лучевой иммобилизации (ПЭГ-ГИАЛ), требует оценки безопасности его применения. Выявление возможного нейротоксического действия, а также влияния на работу сердца представляется весьма актуальным. Цель исследования – изучить влияние ПЭГ-ГИАЛ на поведенческие реакции и электрическую активность сердца экспериментальных животных. **Материал и методы.** В качестве экспериментальных животных использовали 80 белых аутбредных крыс (самцы и самки). Влияние ПЭГ-ГИАЛ на ЦНС определяли с помощью теста «открытое поле с норками», исследуя такие характеристики, как эмоциональные реакции и ориентировочно-исследовательское поведение. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по результатам данных ЭКГ. **Результаты.** Введение ПЭГ-ГИАЛ во всех изучаемых дозах не приводит к изменениям функциональной активности ЦНС, не оказывает выраженного влияния на показатели ориентировочно-исследовательского поведения и эмоциональные реакции у лабораторных животных. Статистически достоверных изменений в кардиограмме крыс не выявлено, в том числе не обнаружено межполовых различий. **Заключение.** Введение ПЭГ-ГИАЛ во всех изучаемых дозах не оказывает токсического воздействия на электрическую активность сердца и не оказывает выраженного влияния на изменения функциональной активности ЦНС и поведенческие реакции.

Ключевые слова: функциональная активность ЦНС, электрическая активность сердца, пегилированная гиалуронидаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Швецова А.М., e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Для цитирования: Швецова А.М., Королев М.А., Чурин А.А., Ершов К.И., Мадонов П.Г. Влияние пегилированной гиалуронидазы на поведенческие реакции и электрическую активность сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):138–144. doi: 10.18699/SSMJ20240516

Effects of pegylated hyaluronidase on behavioural responses and cardiac electrical activity

A.M. Shvetsova^{1,3}, M.A. Korolev¹, A.A. Churin³, K.I. Ershov^{1,2}, P.G. Madonov^{1,2}

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

³ Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine E.D. Goldberg
of Tomsk National Research Medical Center of RAS
634028, Tomsk, Lenina ave., 3

Abstract

The widespread use of testicular hyaluronidase preparations determines the particular interest in the development of oral dosage form. The drug under development, which is hyaluronidase pegylated using electron beam immobilization technology (PEG-GIAL), requires an assessment of its safety. Identification of possible neurotoxic action, as well as the influence on cardiac function seems to be very relevant. Aim of the study was to investigate the effect of PEG-GIAL on behavioural reactions and electrical activity of the heart of experimental animals. **Material and methods.** Eight hundred of white outbred rats (male and female) were used as experimental animals. The effect of PEG-GIAL on the central nervous system was determined using the «open field with holes» test, examining such characteristics as emotional reactions and orientation-research behaviour. The functional state of the cardiovascular system was assessed by electrocardiography data. **Results.** PEG-GIAL administration in all studied doses does not lead to changes in the functional activity of CNS, does not have a pronounced effect on the indices of orientation-research behaviour and emotional reactions in laboratory animals. No statistically significant changes in the cardiogram of rats were revealed, including no intersex differences. **Conclusions.** PEG-GIAL administration in all studied doses has no toxic effect on the electrical activity of the heart and has no pronounced effect on changes in the functional activity of the CNS and behavioural reactions.

Key words: functional activity of the central nervous system, electrical activity of the heart, pegylated hyaluronidase.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Shvetsova A.M., e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Citation: Shvetsova A.M., Korolev M.A., Churin A.A., Ershov K.I., Madonov P.G. Effects of pegylated hyaluronidase on behavioural responses and cardiac electrical activity. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):138–144. [In Russian]. doi: 2024;44(5):138–xxx. doi: 10.18699/SSMJ20240516

Введение

Гиалуронидаза, преимущественно тестикулярная, в медицинской практике используется уже на протяжении полувека. Специфическим субстратом выступают гликозаминогликаны, выполняющие роль цементирующего вещества соединительной ткани. Одним из гликозаминогликанов является гиалуроновая кислота, которую гиалуронидаза расщепляет на моносахариды, снижая ее вязкость, в результате увеличивается проницаемость тканевых барьеров, при этом гиалуроновая кислота становится не способной связывать воду и, как итог, оказывает мощный дренажный эффект, улучшает микроциркуляцию крови, снижает вязкость межклеточного матрикса [1].

Рынок фармацевтической индустрии заполнен препаратами гиалуронидазы в виде лекарственных форм для парентерального введения и суппозиториями. В связи с отсутствием лекарственных препаратов гиалуронидазы, применяющихся *per os*, целесообразно создание на ее основе такого фармакологического средства, одним из вариантов может быть гиалуронидаза, иммобилизованная на полиэтиленгликоле с помощью технологии электронно-лучевого пегилирования (ПЭГ-ГИАЛ) [2].

В современной фармакологии наряду с установлением специфической фармакологической активности разрабатываемых лекарственных

средств большое внимание уделяется изучению их безопасности ввиду возможного возникновения нежелательных (побочных) эффектов, а также растущей сенсibilизации у человека к различным биологически активным и химическим соединениям. Принимая во внимание, что такие системы, как сердечно-сосудистая (ССС), центральная нервная и дыхательная, относятся к жизненно важным, первоочередным является выявление негативного воздействия применения нового лекарственного средства на их работу [3]. Оценка возможных непреднамеренных эффектов, возникших в работе ССС при воздействии разрабатываемого лекарственного средства, являются основополагающим фактором, так как именно из-за кардиотоксичности новые лекарственные средства не проходят доклинический этап исследования [4]. Изучение электрической активности сердца позволяет оценить ритм и проводимость одного из главных органов – сердца, а также кровоснабжение его мышц в состоянии покоя и патологические изменения камер [5]. Важным аспектом, одним из этапов изучения токсичности, является оценка влияния прототипа лекарственного средства на работу ЦНС, а именно показатели эмоциональной реакции и ориентировочно-исследовательского поведения, на лабораторных животных с помощью теста «открытое поле с норками», который хорошо зарекомендовал себя при анализе поведенческих и неврологических нарушений у крыс [6].

Цель исследования – оценить влияние ПЭГ-ГИАЛ на поведенческие реакции и электрическую активность сердца при многократном пероральном введении экспериментальным лабораторным животным.

Материал и методы

Проведение научно-исследовательской работы по протоколу «Влияние ПЭГ-ГИАЛ на поведенческие реакции и электрическую активность сердца» одобрено на заседании локального этического комитета НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 186 от 11.01.2024). Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), ГОСТ 33216-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» от 01.07.2016, ГОСТ 33215-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» от 01.07.2016. Крыс выводили из эксперимента методами эвтаназии согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Объектом исследования служил прототип лекарственного средства – ПЭГ-ГИАЛ (производство АО «СЦБ», Россия). Степень чистоты препаратов > 97 % (хроматограф жидкостный ActaPurifier100, GE Healthcare, США). ПЭГ-ГИАЛ применяли в дозах 25, 125 и 250 ЕД/кг. Расчет доз выполнен с учетом коэффициента пересчета с дозы человека на дозу данного вида экспериментальных животных [7]. Минимальная доза ПЭГ-ГИАЛ, которая составляет 25 ЕД/кг массы тела крыс, выбрана на основании данных, которые получены в исследовании А.В. Артамо-

нова и соавт. [8], а также руководствуясь тем, что при введении крысам *per os* ПЭГ-ГИАЛ в дозе 660 ЕД/кг гибель животных не возникала (исследуемое вещество относится к низкотоксичным).

Эксперименты поставлены на 80 белых аутбредных половозрелых крысах (самцах и самках) разведения ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН в возрасте 8–10 недель. Исходная средняя масса животных во всех группах достоверно не различалась и составляла 250–350 г. Крысы находились в стандартных пластиковых клетках фирмы Velaz (Чешская Республика) на подстилке из мелкой древесной стружки по пять особей в клетке в открытом режиме. Размер клеток для крыс 57,5×35×18,5 см. Температура воздуха в виварии 20–23 °С, влажность – не более 50 %, объем воздухообмена (вытяжка: приток) – 8:10; световой режим (день: ночь) – 1:1. Животных кормили дважды в день гранулированным комбикормом с минеральными и витаминными добавками и кашей из круп. Корм соответствовал Межгосударственному стандарту ГОСТ 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных» и ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными».

В каждой группе было по 10 самок и 10 самцов (табл. 1). ПЭГ-ГИАЛ, разведенный 1%-й крахмальной слизью, вводили животным I–III групп внутривенно ежедневно в течение 28 дней в дозах 25, 125 и 250 ЕД/кг. Крысам контрольной группы вводили внутривенно растворитель в те же сроки в эквивалентном количестве.

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на ЦНС

Проводили исследование таких характеристик, как эмоциональная реакция и ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «открытое поле с норками». Экспериментальная установка «открытое поле с норками» – камера размером 100×100×60 см с квадратным полом и стенками белого цвета. Пол камеры разделен на

Таблица 1. Распределение животных по группам

Table 1. Distribution of animals by groups

Экспериментальная группа	Доза, ЕД/кг	Срок исследования			
		1		2	
		Самцы (n)	Самки (n)	Самцы (n)	Самки (n)
I	25	5	5	5	5
II	125	5	5	5	5
III	250	5	5	5	5
Контроль	–	5	5	5	5

Примечание: 1 – 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ, 2 – 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ с последующей отменой соединения в течение 14 дней.

16 квадратов, в каждом квадрате – круглое отверстие диаметром 6 см. Сверху камера освещена электрической лампой накаливания мощностью 100 Вт, расположенной на высоте 1 м от пола камеры. Крысу помещали в один из углов камеры и в течение 3 мин регистрировали следующие показатели: количество пересеченных ею горизонтальных квадратов (горизонтальная активность), количество заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), вставаний на задние лапы (вертикальная активность), количество умываний (груминг), количество актов дефекаций (по количеству фекальных болюсов). Затем все данные суммировали и определяли общую двигательную активность. Эмоциональная реакция оценивалась по методу J.V. Brady et al. [9], при котором полуколичественным способом определяли реакцию на четыре вида воздействий: захват в клетке, где животное постоянно находится; захват в руку после помещения животного на плоскую поверхность; мышечное напряжение; реакция на приближение и толчок пинцета. При этом на протяжении всего периода исследования дополнительно регистрировали дефекацию, мочеиспускание и вокализацию (всего 7 реакций). Каждая реакция оценивалась по 4-балльной системе, после чего все баллы суммировали, получая общую оценку эмоциональной реакции.

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на работу ССС

Исследование функционального состояния ССС выполняли во всех группах экспериментальных животных за 1–2 суток перед эвтаназией. Функцию сердца крыс оценивали по данным ЭКГ, которую регистрировали на электрокардиографе ЭК1Т-ОЗМ (Ижевск) во втором стандартном отведении при усилении 1 мВ = 20 мм и скорости записи 50 мм/с под эфирным наркозом в положении животных спиной вверх через 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ в дозах 25, 125 и 250 ЕД/кг и через 14 дней после его отмены. По снятой электрокардиограмме рассчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС), измеряли амплитуду зубцов P, R, T и длительность интервалов PQ, QT, QRS. Полученные результаты сравнивали с данными контрольных животных.

Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределение признаков было нормальным, вычисляли среднее значение (M), стандартную ошибку (m) и представляли в виде $M \pm m$. Для сравнения выборочных средних использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка влияния ПЭГ-ГИАЛ на функцию ЦНС

Анализ данных, полученных после 28-дневного курсового введения прототипа лекарственного средства ПЭГ-ГИАЛ и через 14 дней после его отмены, показал отсутствие системных и дозозависимых изменений функциональной активности ЦНС экспериментальных животных: прототип лекарственного средства не оказывал выраженного модифицирующего влияния на показатели ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле с норками» и эмоциональной реакции у экспериментальных животных (табл. 2).

Оценка влияния ПЭГ-ГИАЛ на работу ССС

Поскольку анализ результатов курсового внутрижелудочного введения ПЭГ-ГИАЛ в течение 28 дней показал отсутствие различий на ЭКГ у самцов и самок, данные были объединены. Длительность интервалов и амплитуда зубцов ЭКГ крыс, получавших ПЭГ-ГИАЛ, статистически значимо не отличалась от соответствующих значений животных контрольной группы и не выходила за пределы физиологических норм, принятых для данного вида животных (табл. 3) [10]. Такой параметр ЭКГ, как корригируемый интервал QT, выступает в качестве универсального показателя, который является индикатором кардиотоксичности лекарственного средства [11]. Изменение его продолжительности может указывать на нарушение электрической активности сердца, поскольку при токсическом воздействии экзогенных веществ происходит развитие кардиомиопатий. Длительность интервала QT во всех экспериментальных группах находилась на уровне значений контрольной группы. Таким образом, можно предположить, что ПЭГ-ГИАЛ не вызывает нарушения процесса реполяризации и работы ионных каналов, а также не приводит к ишемии и желудочковой тахикардии [12]. Интервал PQ показывает, как происходит распространение процесса деполяризации от предсердий к желудочкам, его длина отражает возможное возникновение атриовентрикулярных блокад или нарушения проводимости сердца. В норме у крыс он составляет от 40 до 70 мс [13], полученные нами значения укладывались в этот интервал (см. табл. 3). Желудочковый комплекс QRS на ЭКГ демонстрирует процесс деполяризации желудочков, и изменение его продолжительности указывает на возникновение таких нарушений, как внутрижелудочковая проводимость, блокада ножек пучка Гиса, ишемия миокарда [14], введение

Таблица 2. Эмоциональная реакция и общая двигательная активность крыс в «открытом поле с норками» после введения ПЭГ-ГИАЛ**Table 2.** Emotional response and general motor activity of rats in “open field with mink” after PEG-GIAL administration

Показатель	Через 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ				Через 14 дней после отмены ПЭГ-ГИАЛ			
	I группа, 25 ЕД/кг	II группа, 125 ЕД/кг	III группа, 250 ЕД/кг	Контроль	I группа, 25 ЕД/кг	II группа, 125 ЕД/кг	III группа, 250 ЕД/кг	Контроль
Самки								
Эмоциональная реакция	2,0 ± 0,3	1,2 ± 0,5	1,6 ± 0,4	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,6	1,8 ± 0,4	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,50
Горизонтальная активность	18,8 ± 3,7	22,8 ± 2,1	17,6 ± 1,5	18,0 ± 5,3	19,0 ± 2,4	20,6 ± 7,8	15,6 ± 3,6	17,3 ± 3,1
Вертикальная активность	7,6 ± 1,8	7,2 ± 1,7	5,6 ± 1,6	6,4 ± 1,4	3,6 ± 1,4	3,4 ± 1,5	2,8 ± 1,3	2,5 ± 0,7
Норковый рефлекс	9,0 ± 2,5	10,4 ± 2,3	7,0 ± 1,1	9,2 ± 2,1	11,0 ± 3,0	13,6 ± 2,6	9,8 ± 1,5	12,3 ± 2,1
Дефекация	2,0 ± 1,0	2,0 ± 1,1	2,0 ± 0,9	3,4 ± 0,7	1,80 ± 1,1	3,2 ± 0,8	3,2 ± 1,0	2,2 ± 1,9
Груминг	0,8 ± 0,6	2,2 ± 1,1	2,6 ± 0,4	1,8 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,4 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,6
Суммарная двигательная активность	36,2 ± 6,9	42,6 ± 2,5	32,8 ± 2,4	35,4 ± 8,5	35,0 ± 6,1	38,0 ± 10,8	29,4 ± 3,8	33,5 ± 1,9
Самцы								
Эмоциональная реакция	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	1,6 ± 0,8
Горизонтальная активность	13,4 ± 5,1	13,4 ± 1,6	13,4 ± 1,6	13,4 ± 4,6	11,0 ± 3,4	11,2 ± 2,6	8,0 ± 2,7	8,8 ± 2,4
Вертикальная активность	7,4 ± 5,0	5,6 ± 2,2	5,8 ± 1,4	6,2 ± 2,9	5,2 ± 1,0	3,4 ± 0,7	2,6 ± 1,2	3,4 ± 2,0
Норковый рефлекс	6,40 ± 1,5	8,2 ± 1,7	5,0 ± 0,9	5,0 ± 2,5	6,20 ± 1,3	9,80 ± 1,5	5,40 ± 1,0	7,2 ± 1,7
Дефекация	3,2 ± 1,0	3,8 ± 0,6	3,2 ± 1,2	2,2 ± 0,7	4,6 ± 1,2	2,4 ± 0,9	3,8 ± 1,4	3,4 ± 1,1
Груминг	1,4 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,2	1,2 ± 0,7	1,20 ± 0,6	1,6 ± 0,7	1,8 ± 0,6
Суммарная двигательная активность	28,6 ± 10	28,0 ± 2,7	25,0 ± 2,8	25,4 ± 6,7	23,6 ± 5,2	25,6 ± 3,1	17,6 ± 3,5	21,2 ± 4,2

Таблица 3. Показатели электрической активности сердца после введения ПЭГ-ГИАЛ**Table 3.** Cardiac electrical activity after PEG-GIAL administration

Показатель	Через 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ				Через 14 дней после отмены ПЭГ-ГИАЛ			
	I группа, 25 ЕД/кг	II группа, 125 ЕД/кг	III группа, 250 ЕД/кг	Контроль	I группа, 25 ЕД/кг	II группа, 125 ЕД/кг	III группа, 250 ЕД/кг	Контроль
PQ, мс	56,7 ± 2,1	58,3 ± 3,1	58,3 ± 3,1	55,0 ± 3,4	57,5 ± 2,5	55,5 ± 2,5	53,5 ± 2,1	56,8 ± 2,2
P, мс	19,2 ± 2,0	16,7 ± 2,1	13,3 ± 2,1	16,7 ± 2,1	18,5 ± 1,7	19,2 ± 3,3	17,5 ± 3,6	20,8 ± 0,7
P _{ам} , мкВ	51,7 ± 10,8	40,0 ± 6,3	41,7 ± 8,7	41,7 ± 5,4	46,7 ± 3,3	41,7 ± 7,5	38,3 ± 3,1	48,3 ± 6,0
QRS, мс	20,8 ± 1,5	21,7 ± 1,1	20,2 ± 0,2	19,2 ± 0,8	21,3 ± 0,8	20,2 ± 0,2	20,2 ± 0,3	19,8 ± 0,2
QT, мсек	100,0 ± 5,2	103,3 ± 6,1	106,7 ± 4,2	98,3 ± 1,7	103,3 ± 3,3	100,0 ± 5,2	93,3 ± 4,2	103,3 ± 6,2
T, мкВ	168,3 ± 15,6	150,0 ± 22,4	183,3 ± 24,7	166,7 ± 24,7	135,0 ± 11,2	131,7 ± 13,5	111,7 ± 14,2	133,3 ± 14,1
R, мкВ	508,3 ± 5,5	508,3 ± 3,5	416,7 ± 3,3	416,7 ± 3,6	425,0 ± 17,1	441,7 ± 23,9	468,3 ± 52,6	416,7 ± 21,1
ЧСС, уд/мин	288,2 ± 11,8	301,0 ± 7,77	278,2 ± 7,8	297,5 ± 12,0	274,3 ± 9,1	269,8 ± 7,6	290,7 ± 18,1	302,7 ± 16,2

ПЭГ-ГИАЛ во всех изучаемых дозах не влияло на данный параметр (см. табл. 3).

Таким образом, при внутрижелудочном введении ПЭГ-ГИАЛ в течение 28 дней у крыс во всех экспериментальных группах не возникало нарушений сердечного ритма и проводимости, изменений амплитуды зубцов на электрокардиограмме, а также длительности интервалов относительно группы контроля. Изучение и интерпретация параметров ЭКГ остается первостепенной задачей при разработке лекарственных средств, так как требует оценки фармакологической безопасности применения последних.

Заключение

В результате проведенного экспериментального исследования можно сделать вывод, что введение ПЭГ-ГИАЛ в дозах 25, 125 и 250 ЕД/кг в течение 28 дней не приводит к системным и дозозависимым изменениям функциональной активности ЦНС и не оказывает выраженного влияния на показатели ориентировочно-исследовательского поведения и эмоциональной реакции лабораторных животных, а также не вызывает достоверных изменений электрической активности сердца. Результаты исследования позволяют продолжить разработку и изучение лекарственного средства ПЭГ-ГИАЛ.

Список литературы

1. Острецова М.Н., Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., Алленова А.С. Особенности применения препарата гиалуронидазы для лечения и профилактики постакне. *Рос. ж. кож. и венер. болезней*. 2017;20(4):209–213. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-209-213
2. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Верещагин Е.И., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Удут В.В. Средство, увеличивающее резерв стволовых клеток в организме. Пат. 2405822 РФ; опубл. 10.12.2010.
3. Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Горячев Д.В. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2017;7(2):92–97. doi: 10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97
4. Kulesh V., Vasyutin I., Volkova A., Peskov K., Kimko H., Sokolov V., Alluri R. A tutorial for model-based evaluation and translation of cardiovascular safety in preclinical trials. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2024;13(1):5–22. doi: 10.1002/psp4.13082
5. Бодин О.Н., Полосин В.Г., Убиенных А.Г., Рахматуллов Ф.К., Сергеев А.С., Крамм М.Н.

Моделирование и визуализация электрической активности сердца. *Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль*. 2017;(2):85–93.

6. Ramos A., Pereira E., Martins G.C., Wehrmeister T.D., Izidio G.S. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial. *Behav. Brain Res.* 2008;193(2):277–288. doi: 10.1016/j.bbr.2008.06.007

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

8. Артамонов А.В., Афтанас Л.И., Бекарев А.А., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Удут Е.В. Средство, обладающее регенеративной активностью. Пат. 2480236 РФ; опубл. 27.04.2013.

9. Brady J.V., Nauta W.J. Subcortical mechanisms in emotional behavioral affective changes following septal forebrain lesions in albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1953;46(3):339–341. doi: 10.1037/h0059531

10. Мартин М. Руководство по электрокардиографии мелких домашних животных. М.: Аквариум Принт, 2012. 144 с.

11. Белоусов М.В., Ахмеджанов Р.Р., Зыкова М.В., Маслов Л.Н., Гурьев А.Н., Юсубов М.С. Исследование кардиотоксических свойств нативных гуминовых кислот торфа. *Бюл. сиб. мед.* 2014;13(1):14–19.

12. Привалова И.Л., Шевелев О.А., Ходорович Н.А., Кузнецова Т.Ш., Глотова И.В., Легостаева Т.Н., Озерова И.Ю. Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях (обзор литературы). *Генетика и разведение животных*. 2019;(2):108–120. doi: 10.31043/2410-2733-2019-2-108-120

13. Лычева Н.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Рыбакова А.В. Влияние различных видов анестезии на параметры электрокардиограммы у крыс. *Лаб. живот. для науч. исслед.* 2018;(2):16–23. doi: 10.29926/2618723X-2018-02-02

14. Berne R.M., Levy M.N. The heart generates its own ace maker activity. In: *Cardiovascular Physiology*, 8th ed., 2001. P. 28–38.

References

1. Ostretsova M.N., Snarskaya E.S., Tkachenko S.B., Allenova A.S. Features of the application of enzyme preparations for the treatment and prevention of postacne. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):209–213. [In Russian]. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-209-213
2. Artamonov A.V., Bekarev A.A., Vereshchagin E.I., Dygaj A.M., Zhdanov V.V., Zjuzkov G.N., Uдут V.V. Agent for increasing reserved stem cell number in organism. Patent 2405822 RF; published 10.12.2010. [In Russian].

3. Yengalycheva G.N., Syubaev R.D., Goryachev D.V. Safety pharmacology studies of medicinal products: evaluation of results. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Vedomosti of the Scientific Center for the Examination of Medical Products. Regulatory Research and Examination of Medicines*. 2017;7(2):92–97. [In Russian]. doi: 10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97
4. Kulesh V., Vasyutin I., Volkova A., Peskov K., Kimko H., Sokolov V., Alluri R. A tutorial for model-based evaluation and translation of cardiovascular safety in preclinical trials. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2024;13(1):5–22. doi: 10.1002/psp4.13082
5. Bodin O.N., Polosin V.G., Ubiennykh A.G., Rakhmatullov F.K., Sergeenkov A.S., Kramm M.N. Modeling and visualization of the electrical activity of the heart. *Izmereniye. Monitoring. Upravlenie. Kontrol = Measurement. Monitoring. Management. Control*. 2017;(2):85–93. [In Russian].
6. Ramos A., Pereira E., Martins G.C., Wehrmeister T.D., Izídio G.S. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial. *Behav. Brain Res.* 2008;193(2):277–288. doi: 10.1016/j.bbr.2008.06.007
7. Manual on conducting preclinical studies of medicines. Part I. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p. [In Russian].
8. Artamonov A.V., Aftanas L.I., Bekarev A.A., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zyuzkov G.N., Udut E.V. A remedy with regenerative activit. Patent 2480236 RF; published 27.04.2013. [In Russian].
9. Brady J.V., Nauta W.J. Subcortical mechanisms in emotional behavioral affective changes following septal forebrain lesions in albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1953;46(3):339–341. doi: 10.1037/h0059531
10. Martin M. Manual of electrocardiography of small pets. Moscow: Aquarium Print, 2012. 144 p. [In Russian]
11. Belousov M.V., Akhmedjanov R.R., Zyкова M.V., Maslov L.N., Guriev A.N., Yusubov M.S. Study cardiotoxic properties of native peat humic acids. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(1):14–19. [In Russian].
12. Privalova I., Shevelev O., Hodorovich N., Kuznetsova T., Glotova I., Legostaeva T., Ozerova I. Electrocardiography in rats in experimental studies (review of the literature). *Genetika i razvedeniye zhivotnykh = Genetics and Animal Breeding*. 2019;(2):108–120. [In Russian]. doi: 10.31043/2410-2733-2019-2-108-120
13. Lycheva N., Makarova M., Makarov V., Rybakova A. Effect of different species of anesthesia on electrocardiogram parameters in rats. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;(2):16–23. [In Russian] doi: 10.29926/2618723X-2018-02-02
14. Berne R.M., Levy M.N. The heart generates its own ace maker activity. In: *Cardiovascular Physiology*, 8th ed., 2001. P. 28–38.

Сведения об авторах

Швецова Александра Михайловна, ORCID: 0009-0002-7735-6032, e-mail: aleksa-2904@mail.ru
Королев Максим Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0471-652X, e-mail: kormax@bk.ru
Чурин Алексей Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6088-7286, e-mail: churin_aa@pharmso.ru
Ершов Константин Игоревич, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4139-036X, e-mail: ershov_k@bk.ru
Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Information about the authors:

Alexandra M. Shvetsova, ORCID: 0009-0002-7735-6032, e-mail: aleksa-2904@mail.ru
Maksim A. Korolev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru
Aleksey A. Churin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6088-7286, e-mail: churin_aa@pharmso.ru
Konstantin I. Ershov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4139-036X, e-mail: ershov_k@bk.ru
Pavel G. Madonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.03.2024

После доработки 03.06.2024

Принята к публикации 13.07.2024

Received 26.03.2024

Revision received 03.06.2024

Accepted 13.07.2024