



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-6

УДК 615.21: 615.076.9

Изучение эффектов фонтурацетама на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса (CUMS) у крыс

С.С. Арутюнян¹ , Е.В. Шекунова¹ , Н.М. Фаустова¹ , В.А. Кашкин¹ ,
М.Н. Макарова¹ , В.Г. Макаров¹ , М.Ф. Фазылов² , В.Ю. Балабаньян² 

¹ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, г.п. Кузьмоловский, 188663, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Гелеспон», б-р Большой, д. 42, г. Москва, 121205, Российская Федерация
Автор для переписки: Н.М. Фаустова (faustova.nm@doclinika.ru)

Резюме

Актуальность: Хронический стресс может приводить к таким неблагоприятным последствиям как развитие синдрома профессионального выгорания (СПВ). Учитывая социальную значимость заболевания и отсутствие общепринятых схем лечения, поиск средств терапии СПВ является актуальной задачей. Схожесть этиологии СПВ (хронический стресс), а также некоторых биохимических, поведенческих и когнитивных изменений у человека с СПВ и у животных с моделируемым стрессом делает возможным использование экспериментальных моделей стресса для изучения некоторых аспектов СПВ и оценки терапевтической эффективности препаратов. **Цель исследования:** Изучить терапевтическую эффективность препарата МНН: фонтурацетам (ООО «Гелеспон», Россия) на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса (Chronic unpredictable mild stress, CUMS) у крыс для получения экспериментальных доказательств целесообразности применения препарата у пациентов с СПВ. **Материалы и методы:** CUMS моделировали на самцах крыс Wistar путем предъявления семи чередующихся стрессовых стимулов в течение 21 дня. Фонтурацетам (10 мг/кг, 30 мг/кг, 100 мг/кг) и препарат сравнения мезокарб (5 мг/кг) вводили внутривенно на фоне моделируемого стресса ежедневно в течение 28 дней. В эксперимент были включены две контрольные группы: «интактные» нестрессированные крысы и крысы, подвергшиеся стрессу. Обе контрольные группы получали плацебо. **Результаты:** Терапия фонтурацетамом в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг улучшала процессы обучения и памяти стрессированных крыс в тесте «Распознавание нового объекта». У этих животных не наблюдалось поведенческих изменений, характеризующих развитие тревожного поведения (тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»). В тесте Порсолта стрессированные крысы, получавшие фонтурацетам, демонстрировали стратегию поведения, которая характеризовалась высоким уровнем активного поведения. Фонтурацетам препятствовал повышению концентрации кортикостерона и кортизола в крови стрессированных крыс. Мезокарб в дозе 5 мг/кг оказал сопоставимый терапевтический эффект, за исключением влияния на когнитивные функции. **Заключение:** По совокупности полученных результатов наибольший фармакологический эффект в отношении коррекции нарушений, индуцированных хроническим стрессом у крыс, оказал фонтурацетам в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг. Полученные результаты позволяют рассматривать фонтурацетам как

лекарственный препарат, снижающий выраженность поведенческих, нейроэндокринных и когнитивных нарушений, которые возникают на фоне хронического стресса и/или СПВ.

Ключевые слова: хронический непредсказуемый умеренный стресс; синдром профессионального выгорания; депрессия; экспериментальные модели; фонтурацетам

Для цитирования: Арутюнян СС, Шекунова ЕВ, Фаустова НМ, и др. Изучение эффектов фонтурацетама на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса (CUMS) у крыс. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):491-514. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-6

Evaluation of the therapeutic effects of fonturacetam in the chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats

Sona S. Arutyunyan¹ , Elena V. Shekunova¹ , Natalia M. Faustova¹ ,
Vladimir A. Kashkin¹ , Marina N. Makarova¹ , Valery G. Makarov¹ ,
Marat F. Fazylov² , Vadim Yu. Balabanyan² 

¹ HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company,
3 Zavodskaya St., Kuzmolovsky, 188663, Russia

² Gelespon,
42 Bolshoy Blvd., Moscow, 121205, Russia

Corresponding author: Natalia M. Faustova (faustova.nm@doclinika.ru)

Abstract

Background: Chronic stress can lead to adverse consequences such as occupational burnout syndrome (OB). Considering the social significance of the disease and the lack of standard treatment, the development of pharmaceuticals for medical treatment of burnout is an urgent need. The similarity of the etiology of OB (chronic stress), as well as some biochemical, behavioral and cognitive changes in humans with OB and in stressed animals, makes it possible to use experimental stress models to study some aspects of OB and evaluate the effects of pharmaceuticals. **The aim of the study:** To study the therapeutic effectiveness of phenylpiracetam (INN: fonturacetam) (Gelespon, Russia) using the chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats to obtain experimental evidence of the feasibility of using the phenylpiracetam in patients with OB. **Materials and methods:** The CUMS model was developed using male Wistar rats, which were exposed to seven alternating stress stimuli over a period of 21 days. Fonturacetam (10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg) and the comparison drug mesocarb (5 mg/kg) were administered intragastrically against a background of simulated stress daily for 28 days. Two control groups were included in the experiment: “intact” unstressed rats and rats exposed to stress. Both control groups were treated with placebo. **Results:** Therapy with fonturacetam at doses of 10 mg/kg and 30 mg/kg improved learning and memory processes of stressed rats in the New Object Recognition Test. These animals did not exhibit behavioral signs of anxious behavior (Elevated Plus Maze Test). Porsolt test results showed that stressed rats treated with fonturacetam demonstrated a behavioral strategy that was characterized by a high level of active behavior. Fonturacetam prevented the increase of corticosterone and cortisol concentrations in the blood of stressed rats. Mesocarb at a dose of 5 mg/kg had a comparable therapeutic effect except for the effect on cognitive function. **Conclusion:** In sum, fonturacetam in doses of 10 mg/kg and 30 mg/kg exerted

the most pronounced therapeutical effect on stress-induced changes in rats. The results obtained allow to consider fonturacetam as a pharmaceutical reducing the severity of behavioral, neuroendocrine and cognitive disorders that occur against the background of chronic stress and/or OB.

Keywords: chronic unpredictable mild stress; occupational burnout; depression; experimental models; fonturacetam

For citation: Arutyunyan SS, Shekunova EV, Faustova NM, et al. Evaluation of the therapeutic effects of fonturacetam in the chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):491-514. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-6

Введение. Темп современной жизни требует от человека значительных физических и психологических усилий. Защитные нейроэндокринные механизмы позволяют организму справляться со сложными ситуациями. Но если индивидуум воспринимает вредный стимул как слишком интенсивный или как слишком длительный, возникающая стрессовая реакция может стать причиной различных заболеваний. Не все стимулы, вызывающие сильные нейроэндокринные реакции, являются настоящими стрессорами, а только те, которые превышают способность человека меняться и адаптироваться [1].

Если вызвавший стресс стимул сохраняется, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к выбросу глюкокортикоидов. В ситуациях, когда стрессор является подавляющим и не может быть устранен, стресс становится хроническим. Последствиями хронического стресса могут стать общее ухудшение когнитивных способностей, увеличение риска нейродегенеративных заболеваний, развитие депрессии, а также развитие синдрома профессионального выгорания [1].

В настоящее время синдром профессионального выгорания (СПВ) признан медицинским расстройством и имеет собственный код Международной классификации болезней (МКБ) – МКБ-10 (Z73.0 – Burn-out, Переутомление) и МКБ-11 (QD85 – Burnout). В МКБ-11 СПВ определяется как синдром, являющийся результатом хронического стресса на рабочем месте, с которым не удалось

справиться. Он характеризуется тремя проявлениями: 1) чувством истощения энергии или изнеможения; 2) повышенной психической дистанцированностью от работы или чувством негативизма или цинизма по отношению к работе; и 3) чувством неэффективности и отсутствия выполненного долга [2, 3, 4].

Выгорание рассматривалось изначально как явление, исключительно связанное с профессиональным контекстом. Но на сегодняшний день этот термин приобрел более широкое понимание, и выгорание определяется как истощение из-за длительного воздействия любой эмоционально сложной ситуации, которая может не быть связана с работой [5, 6].

Будучи по своей природе психологическим феноменом, СПВ, при длительном воздействии, приводит к ряду неблагоприятных последствий, затрагивающих и физиологические функции организма. Различные исследования связывают этот синдром с проблемами концентрации внимания, ухудшением памяти, трудностями в принятии решений, снижением способности справляться с возникшими сложностями, тревожностью, депрессией, неудовлетворенностью жизнью, низкой самооценкой, бессонницей, раздражительностью и повышенным потреблением алкоголя и табака [7-10].

В настоящее время обсуждается вопрос о том, что выгорание этиологически, клинически имеет много сходных с депрессией проявлений. В ряде исследований предполагается, что выгорание может являться формой

депрессии [11-17]. Однако различия в определениях выгорания и методах его оценки затрудняют анализ имеющихся данных по изучению выгорания и депрессии и свидетельствует о важности разработки диагностических критериев [13, 18, 19]. Диагностика СПВ представляет определенные трудности в связи с общностью симптомов СПВ не только депрессии, но и тревожных расстройств [14].

Основным инструментом для постановки диагноза СПВ являются психодиагностические методики – опросники. Надежных биомаркеров СПВ на сегодняшний день не найдено [5, 20, 21].

Общепризнано, что функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси нарушается при СПВ [22]. Функция ГН оси при выгорании в основном оценивается по изменению уровня кортизола. В ряде исследований отмечается увеличение уровня кортизола при СПВ, однако также есть данные, указывающие на отсутствие таких изменений [5, 23].

Хотя симптомы выгорания и депрессии во многом сходны, данные о нейроэндокринологических изменениях свидетельствуют о том, что биологическая основа этих расстройств различна. Именно на этом основании считается, что антидепрессанты не следует назначать для терапии СПВ, потому что препараты могут усугубить основную дисфункцию ГН системы [24].

На сегодняшний день, в числе наиболее перспективных направлений лечения СПВ, рассматриваются различные психотерапевтические методики. Медикаментозная терапия может включать использование седативных средств, анксиолитиков, антидепрессантов, гормональных средств, витаминов, а также растительных адаптогенов (например, родиола розовая, обладающая стимулирующим центральную нервную систему действием) [24-27].

Можно предположить, что ноотропные препараты, оказывающие

улучшающее когнитивные функции действие, умеренное психостимулирующее действие, повышающие работоспособность и снижающие утомляемость, могут иметь определенные терапевтические перспективы при СПВ. Одним из таких веществ может быть *N*-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидона (МНН: фонтурацетам; торговые наименования: фенотропил, карфедон).

В связи с высокой индивидуальной вариативностью протекания СПВ, сложностями дифференциальной диагностики, в том числе между СПВ и депрессией, отсутствием однозначных биомаркеров состояния, наличием факторов предрасположенности к развитию СПВ, отсутствием стандартов медикаментозного лечения, особую сложность представляет разработка экспериментальной модели СПВ для оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов. Тем не менее, учитывая патогенез СПВ, который, как признает большинство исследователей, является результатом постоянного воздействия стрессовых факторов, а также общность ряда симптомов СПВ и депрессии, представляется возможным моделировать отдельные аспекты СПВ на модели, воспроизводящей депрессивно-подобные изменения у грызунов посредством постоянного воздействия стрессовых факторов.

Хронический умеренный стресс (CMS) является широко используемой моделью вызванных стрессом депрессивно-подобных расстройств на животных [28]. Патологические изменения возникают вследствие воздействия стрессовых факторов в течение определенного времени. Модель CMS была разработана в конце 1980-х годов на основе наблюдения, что у крыс, подвергшихся воздействию множества относительно сильных стрессоров, потребление сладкого раствора сахарозы или сахара было снижено по сравнению с интактными животными [29]. Позже Р. Willner с коллегами использовали набор более

мягких стрессоров, при которых животные постоянно подвергались воздействию этих факторов непредсказуемым образом. Воздействие стрессовых факторов было продлено на срок до 3 месяцев [30]. Привлекательной особенностью модели хронического умеренного непредсказуемого стресса (chronic unpredictable mild stress – CUMS) является ряд поведенческих и физиологических изменений, наблюдаемых после воздействия стрессовых факторов, которые сходны с клиническими симптомами депрессии. Следует отметить, что модель CUMS позволяет также моделировать патологические изменения когнитивных функций (обучение, память), изменения социального поведения [31].

По CUMS накоплено большое количество данных о влиянии стресса на поведение грызунов, меньшее количество исследований посвящено клеточным и биохимическим изменениям, вызванным стрессом. Выявление биохимических изменений имеет важное трансляционное значение, поскольку данные изменения могут быть потенциальными биомаркерами депрессивно-подобных состояний. В частности, в экспериментах на крысах было показано, что CUMS приводит к повышению уровней кортизола и кортикостерона [32-35], а также к метаболическим нарушениям: повышению уровня инсулина, нарушению толерантности к глюкозе [33, 34], повышению уровня грелина, снижению лептина, снижению уровня триглицеридов и холестерина [34].

Общность ряда симптомов депрессии и СПВ, а также то, что в основе протокола CUMS лежит воздействие стрессовых факторов, позволяет рассматривать данную модель на животных как наиболее релевантную для моделирования отдельных аспектов СПВ с целью дальнейшей оценки терапевтической эффективности лекарственных кандидатов. Длительное воздействие стрессовых

факторов (до 3 месяцев) может приводить к более выраженным патологическим изменениям, характерным для депрессии. Для моделирования аспектов СПВ с целью оценки эффективности лекарственных кандидатов целесообразно использовать наиболее короткий протокол с 21-дневным предъявлением стрессовых факторов.

Цель исследования. Изучить терапевтическую эффективность препарата МНН: фонтурацетам (ООО «Гелеспон», Россия) на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса у крыс для получения экспериментальных доказательств целесообразности применения препарата у пациентов с СПВ.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на самцах крыс Wistar возраста 6-8 недель (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»). Животных содержали в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, за исключением периода моделирования стресса. Животные случайным образом были разделены на 6 групп (12 самцов/группа). Контролем служили две группы животных – нестрессированные (далее по тексту: «интактные») и животные, подвергшиеся стрессу, не получавшие терапии.

Исследование рассмотрено на биоэтической комиссии на соответствие проекта исследования принципам «Трех R» и Директиве 2010/63/EU и одобрено для проведения (№ БЭК 1.7/22 от 02.03.2022 г.)

Для оценки терапевтической эффективности фонтурацетама были смоделированы отдельные аспекты симптомокомплекса СПВ с помощью модели хронического непредсказуемого умеренного стресса [36], с модификацией. Крысы подвергались 7 стрессорным факторам 3 раза, таким образом, общая продолжительность формирования патологии составила 21 день (Рис. 1).

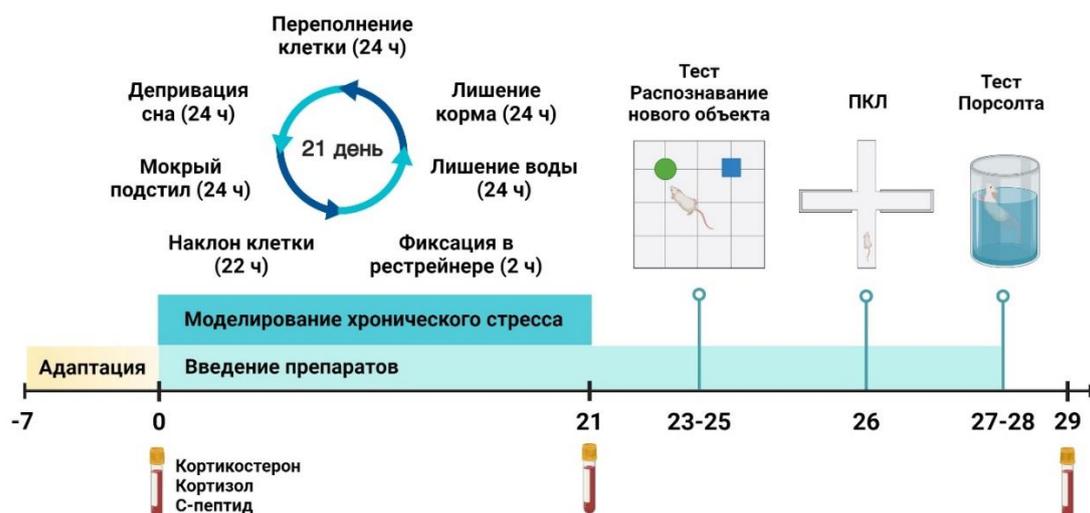


Рис. 1. Дизайн эксперимента.
Fig. 1. Experimental design.

В данном исследовании были использованы следующие стрессорные факторы:

1. Переполнение клетки содержания (5 крыс в клетке, рассчитанной под индивидуальное содержание, на 24 ч). Животные были размещены таким образом, что в каждой клетке находилось по 1 особи из каждой группы. В таком же составе животные размещались вместе каждый раз, когда осуществлялось пополнение клетки.

2. Депривация сна (стресс по Жуве) в течение 24 ч. В клетку содержания помещали платформу-цилиндр высотой 6 см и диаметром 6,5 см. Затем клетку наполняли холодной водой на 3 см от дна. Крыс помещали на платформу, окруженную водой. Приспосабливаясь спать на платформе, животное в моменты расслабления мышц падает в воду, затем снова возвращается на платформу, в результате в течение суток лишается сна.

3. Мокрый подстил в течение 24 ч;

4. Наклон стандартной клетки содержания на 45 градусов в течение 22 ч;

5. Фиксация животного в рестрейнере на 2 ч;

6. Водная депривация в течение 24 ч;

7. Пищевая депривация в течение 24 ч.

Препараты и плацебо вводили животным внутрижелудочно в течение 28 дней, один раз в день, начиная с первого дня эксперимента. В период проведения поведенческих тестов препараты вводили примерно за 1 ч до проведения манипуляций. Субстанции препаратов растворяли в Полисорбате 80, затем полученную суспензию доводили водой очищенной до необходимых концентраций. Контрольные («интактные» и стрессированные, не получавшие терапии) животные получали 10% водный раствор Полисорбата 80. Объем введения составил 2 мл/кг. Фонтурацетам был изучен в трех дозах – 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали мезокарб, который вводили в дозе 5 мг/кг. Мезокарб – психостимулятор, среди показаний к применению которого разные виды астенических состояний, протекающих с вялостью, апатией, снижением работоспособности [37].

Массу тела у животных регистрировали на 1-й, 7-й, 14-й, 21-й и 29-й дни эксперимента.

Для оценки последствий стресса использовали методики поведенческого анализа и проводили биохимические исследования крови.

Тест «Распознавание нового объекта». Экспериментальная камера представляла собой бокс размером 80×80×30 см с непрозрачными бортами, дно которого не покрыто подстилочным материалом. Тест выполняли в 3 этапа: адаптация к экспериментальным условиям (10 мин, 23-й день эксперимента); ознакомление с двумя одинаковыми объектами (10 мин, 24-й день); предъявление старого и нового объектов (10 мин, тестовая сессия, 25-й день).

Тест начинался с помещения животного в центр установки. В первый день теста животных габитурировали к установке. На второй день теста в углах установки размещали 2 одинаковых объекта (стеклянные баночки высотой 11

см) для ознакомления. На третий день теста в тех же позициях был размещен знакомый объект (стеклянная баночка) и новый объект (бутылочка из непрозрачного пластика высотой 11 см). Чтобы избежать предпочтения места расположения объектов в тестовой сессии у половины животных каждой группы старый объект располагался в левом углу, новый объект – в правом углу, у остальной половины животных – наоборот.

В тестовой сессии фиксировалось общее время (в секундах), потраченное на изучение каждого объекта (обнюхивание, лизание, касание объекта или подход к нему на расстояние <1 см). Для оценки распознавания объекта был рассчитан индекс предпочтения [38] по формуле 1:

$$\text{Индекс предпочтения} = \frac{T_{\text{новый}}}{T_{\text{новый}} + T_{\text{старый}}}, \quad (1)$$

$T_{\text{новый}}$ – это время, потраченное на изучение нового объекта, секунды;

$T_{\text{старый}}$ – это время, потраченное на изучение старого объекта, секунды.

В течение всех сессий теста также была оценена локомоторная активность животных (количество пересеченных квадратов; количество центровых посещений; количество свободных стоек; количество пристеночных стоек).

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Тест проводили на 26-й день эксперимента. Установка для проведения ПКЛ состояла из крестообразно расходящихся от центральной площадки под прямым углом 4-х рукавов: два противоположных, светлых, из прозрачного пластика, и два закрытых, темных. Центральная площадка и пол открытых рукавов прозрачны, тогда как пол и стенки закрытых рукавов окрашены в темный цвет. Процедура тестирования осуществлялась при обычном освещении с интенсивностью светового потока в 300 лк. Длительность теста – 3 мин. По истечении времени наблюдения животное извлекалось из установки и помещалось в клетку содержания. В случае если животное покидало лабиринт, его как

можно скорее помещали в центр установки, время тестирования при этом было скорректировано (увеличено с учетом времени нахождения вне лабиринта). После каждого животного установку протирали 3% раствором перекиси водорода. Оцениваемые параметры: общая продолжительность пребывания в «темных» и «светлых» рукавах; число заходов в темные и светлые рукава; количество стоек в центральной части; количество болюсов дефекации; количество попыток покинуть установку.

Тест Порсолта (тест принудительного плавания). Тест проводили на 27-28-й дни эксперимента. Для тестирования были использованы 4 цилиндра из оргстекла ($d = 20$ см; $h = 45$ см), которые были заполнены водой (температура воды $24 \pm 1^\circ\text{C}$) до глубины 30 см. Цилиндры были отделены друг от друга непрозрачными перегородками, не позволяющими животным видеть друг друга во время теста. После каждого теста проводили замену воды и мытье цилиндра, поскольку было показано, что вторичное использование воды может влиять на поведение животных из-за наличия ольфакторных «сигналов тревоги» [39].

Процедура представляла собой «классический» двухдневный протокол теста принудительного плавания [40]. В первый день (претест – этап выработки состояния «поведенческого отчаяния» [40] или пассивной копинг-стратегии [41]) крысы помещались в цилиндры с водой на 15 мин. Через 24 часа после первой посадки животным вводили препараты. Через 1 час после введения животных снова помещали в цилиндры с водой на 5 мин (тест – этап оценки стратегии поведения). В претесте (за первые 5 мин) и тесте (за 5 мин) анализировали следующие элементы поведения (продолжительность в секундах): неподвижность (дрейфование – отсутствие движений конечностями или выполнение мелких движений конечностями и хвостом для удержания головы на поверхности воды); плавание (ориентирование, сопровождающееся совершением движений всеми конечностями); гребля (ориентирование, перемещение с помощью ритмичных движений задних конечностей); залезание/карабканье на стенку (поведение избегания – тело крысы в вертикальном положении, интенсивные движения всех конечностей с выбросом передних лап над поверхностью воды с касанием стенки цилиндра); ныряние (поведение избегания – активное погружение под воду, перемещение по направлению ко дну цилиндра). В тесте также было подсчитано количество находящихся в воде болюсов дефекации (индекс эмоциональности).

Биохимический анализ крови. Кровь у животных была забрана на 3 точках: 1-й день (исходная точка), 21-й день (по окончании периода моделирования стресса), 29-й день (по окончании эксперимента). На всех точках кровь забирала в утренние часы (с 9:00 до 10:30) из хвостовой вены в объеме 1 мл, под общей ингаляционной анестезией с применением изофлурана. Изофлуран (вместо стандартной иммобилизации в рестрейнере) и габитуация были использованы для минимизации влияния острого стресса на определяемые

показатели. В сыворотке крови определяли концентрации кортикостерона и кортизола (маркеры стресса), С-пептида (маркер нарушения метаболизма глюкозы), триглицеридов.

Концентрацию С-пептида и гормонов в крови определяли методом ИФА с помощью коммерчески доступных наборов. Для определения кортикостерона использовали набор «Corticosterone ELISA» (№ EIA-4164, lot 61K012, «DRG Instruments GmbH», Germany), аналитический диапазон методики 5–240 нмоль/л; кортизола – «Кортизол-ИФА-Бест» (№ X-3964, серия 147, АО «Вектор-Бест», Россия), аналитический диапазон методики 12,5–1200 нмоль/л; С-пептида – «Elisa kit for C-Peptide» (№ CEA447Ra, lot L220615568, «Cloud-Clone Corp.», Китай), аналитический диапазон методики 0,124–10 нг/мл.

Образцы сыворотки крови крыс для определения кортикостерона перед анализом разбавляли в 100 раз 0,01М фосфатно-солевым буферным раствором (рН=7,4±0,2).

Анализ образцов выполняли в соответствии с инструкцией производителей. Оптическую плотность растворов измеряли на многофункциональном микропланшетном анализаторе «CLARIOstar» (BMG Labtech, Германия) при двух длинах волн 450 нм (основная длина волны) и 650 нм (референсная длина волны).

По окончании эксперимента животных эвтаназировали с применением CO₂ с последующим перерезанием основных кровеносных сосудов.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Prism 9 (GraphPad Software, США). Для оценки данных с признаками нормального распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA). Для оценки связанных данных использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (Repeated measures ANOVA). В случае обнаружения достоверного влияния исследуемого

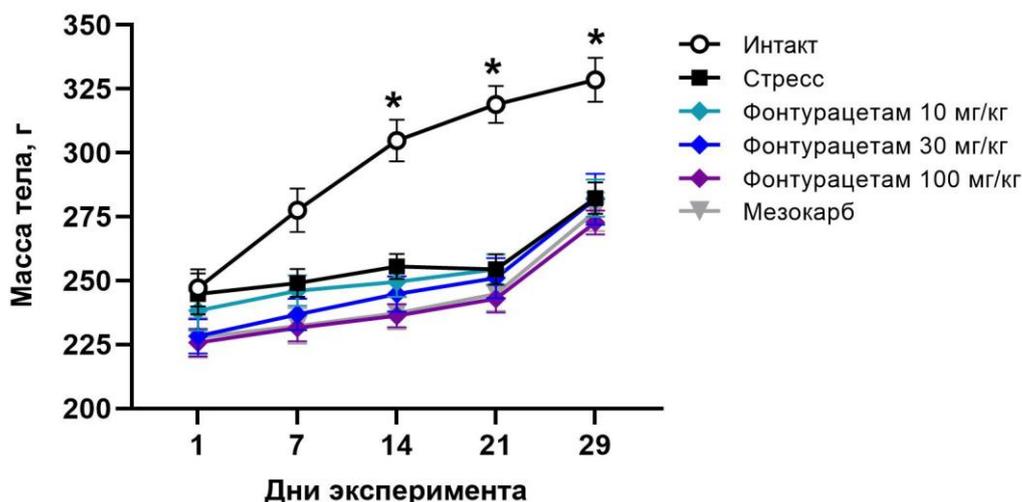
фактора последующие межгрупповые сравнения (post hoc analysis) проводили с использованием критерия Тьюки (Tukey's test analysis) или критерия Даннета (Dunnett's test). Различия определяли при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Масса тела

У контрольных «интактных» животных на протяжении всего эксперимента масса тела статистически значимо увеличивалась относительно исходного уровня. Хронический стресс привел к значительному замедлению прироста массы тела у стрессированных крыс, не получавших лечения. У

стрессированных крыс, получавших фонтурацетам и мезокарб, значимого увеличения массы относительно исходного уровня, как и у контрольных стрессированных животных, не получавших терапии, не наблюдалось (Рис. 2). Отсутствие терапевтического эффекта, вероятно, обусловлено тем, что оба исследуемых препарата обладают анорексигенной активностью при курсовом применении [37]. Замедление динамики прироста массы тела у стрессированных животных, получавших препараты, может быть связано не со стрессогенным воздействием, а со снижением потребления корма.



Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=12). * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной стрессированной группой (ANOVA с повторными измерениями, критерий Тьюки).

Рис. 2. Динамика массы тела стрессированных крыс в течение эксперимента.

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=12). * – $p < 0,05$ compared to CUMS control group (Repeated-measure ANOVA, Tukey's multiple comparisons test).

Fig. 2. Changes in body weight of rats subjected to CUMS.

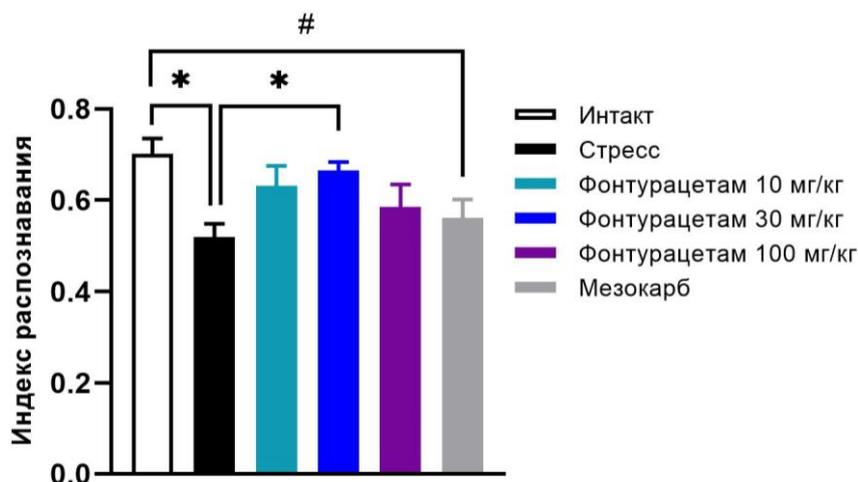
Распознавание нового объекта

Из анализа были исключены животные, у которых суммарное время изучения обоих объектов составило менее 10 секунд, а также животные, которые не исследовали один из объектов, поскольку в таких случаях невозможно утверждать, что животные потратили достаточное количество времени на изучение объектов, чтобы различать их между собой [38].

При анализе рассчитанных индексов распознавания нового объекта показано

статистически значимое снижение распознавания нового объекта у контрольных стрессированных животных, не получавших терапию, по сравнению с контрольными «интактными» крысами (Рис. 3).

У группы, получавшей фонтурацетам в дозе 30 мг/кг, индекс распознавания был выше по сравнению с контрольными стрессированными крысами, не получавшими терапию ($p < 0,05$). Та же тенденция наблюдалась в группе, получавшей фонтурацетам в дозе 10 мг/кг.



Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=9-12). * – p<0,05 по сравнению с контрольной стрессированной группой, # - p<0,05 по сравнению с контрольной интактной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета).

Рис. 3. Фонтурацетам в дозе 30 мг/кг препятствует нарушению памяти распознавания у стрессированных крыс в тесте «Распознавание нового объекта». Мезокарб 5 мг/кг не оказывает терапевтического эффекта в отношении когнитивных функций стрессированных крыс.

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=9-12). * – p<0,05 compared to CUMS control group, # – p<0,05 compared to control intact group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test).

Fig. 3. 30 mg/kg fonturacetam prevents recognition memory impairment in stressed rats in New Object Recognition test. 5mg/kg mesocarb does not improve cognitive functions in stressed rats.

Фонтурацетам в дозе 100 мг/кг не оказал выраженного терапевтического эффекта. У стрессированных крыс, получавших мезокарб, отмечено значимое снижение индекса распознавания относительно контрольных «интактных» животных (p<0,05), то есть мезокарб не способствовал улучшению процессов обучения и памяти стрессированных крыс (Рис. 3).

При оценке локомоторной активности крыс в рамках данного теста показано, что горизонтальная локомоторная активность контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, была, в целом, сопоставима с показателями контрольных «интактных» крыс. У стрессированных животных, получавших фонтурацетам в дозах 30 мг/кг и 100 мг/кг, на протяжении всех трех сессий теста наблюдалась выраженная тенденция к увеличению локомоторной активности по сравнению с «интактными» крысами (на 31-43%) и с контрольными стрессированными крысами (на 20-37%). У животных группы мезокарба

локомоторная активность была так же выше по сравнению с контрольными группами (данные не представлены).

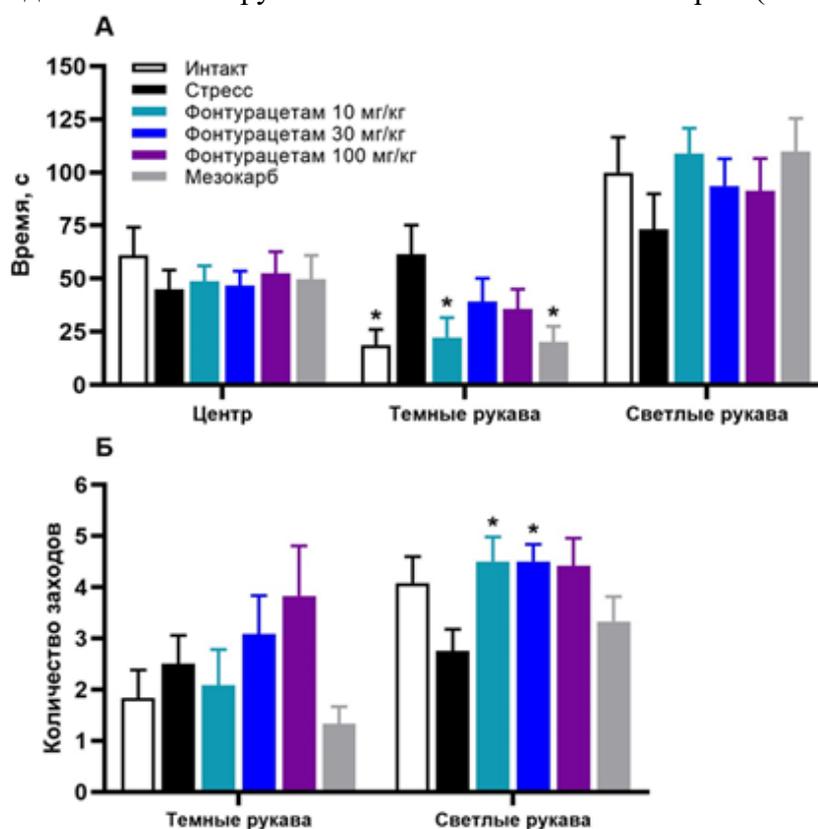
Таким образом, установлено, что фонтурацетам улучшает когнитивные функции (память, внимание, обучаемость) у стрессированных животных. Полученные на модели CUMS результаты, в совокупности с имеющимися клиническими данными о положительном влиянии фонтурацетама на когнитивные функции, позволяют прогнозировать наличие у данного препарата терапевтического действия, направленного на улучшение когнитивных функций у пациентов с установленным СПВ.

Приподнятый крестообразный лабиринт

При анализе времени пребывания в разных частях лабиринта выявлено влияние фактора «группа» на показатель «время пребывания в темных рукавах» (p<0,05; однофакторный ANOVA). Контрольные стрессированные крысы, не получавшие лечения, больше времени находились в

темных рукавах по сравнению с контрольными «интактными» крысами ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к снижению времени пребывания и количества заходов в светлые рукава и к

снижению времени пребывания в центре. Поведение стрессированных крыс, получавших препараты, достоверно не отличалось от поведения контрольных «интактных» крыс (Рис. 4).



Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=12). * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной стрессированной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета).

Рис. 4. Поведение крыс в тесте ПКЛ: время пребывания в отсеках лабиринта (А) и количество заходов в отсеки (Б).

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=12). * – $p < 0,05$ compared to CUMS control group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test).

Fig. 4. Behavioral Results in the Elevated Plus Maze: time spent in compartments of maze (A) and number of transitions to the compartments (B).

В ходе проведения теста у некоторых животных были зарегистрированы попытки покинуть лабиринт. Наибольшее количество попыток (суммарно 10) покинуть лабиринт и количество их совершавших животных (4 крысы), было зарегистрировано у контрольных «интактных» животных. Данное поведение можно рассматривать как повышение ориентировочно-исследовательских реакций, характеризующее низкий уровень тревожности у контрольных «интактных» животных. Контрольные стрессированные крысы, не получавшие лечения, не

совершали подобных попыток вовсе. Важно отметить, что данное поведение было зарегистрировано в единичных случаях в группах, получавших фонтурацетам в дозах 30 мг/кг (1 крыса) и 100 мг/кг (1 крыса), а также в группе мезокарба (2 крысы).

Тесты на тревожность (ПКЛ, открытое поле, темно-светлая камера) основаны на конфликте между естественным стремлением грызунов исследовать новое и стремлением избежать неизвестное [42]. Животным предлагается выбор между авersiveными (исследование

открытого/освещенного пространства) и неаверсивными (исследование закрытого/неосвещенного пространства) стимулами. Предпочтение крыс исследовать открытые пространства свидетельствует о сниженном уровне тревожности.

В данном эксперименте поведение контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, характеризовалось повышенным уровнем тревожности. В сравнении с контрольными «интактными» животными, стрессированные крысы, не получавшие лечения, не отдавали предпочтение светлым рукавам, больше времени проводили в темных рукавах, а также не совершали попыток покинуть лабиринт. Поведение стрессированных животных, получавших фонтурацетам, было в целом сопоставимо с поведением контрольных «интактных» животных. Животные, получавшие дозы 10 мг/кг и 30 мг/кг, чаще заходили в светлые рукава по сравнению с контрольными стрессированными крысами, не получавшими лечения (доза 100 мг/кг – аналогичная тенденция, $p=0,059$), совершали попытки покинуть лабиринт. Мезокарб оказал схожее влияние на поведение стрессированных крыс.

Полученные результаты на модели CUMS, в совокупности с имеющимися клиническими данными о анксиолитических эффектах фонтурацетама, позволяют предполагать, что фонтурацетам будет обладать анксиолитическим действием у пациентов с СПВ.

Тест Порсолта

Претест. Анализ выявил влияние фактора «группа» на все показатели ($p<0,05$; однофакторный ANOVA). У контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, соотношение подвижности и неподвижности было в большей степени смещено в сторону подвижности, чем у контрольных «интактных» животных. Увеличение подвижности контрольных стрессированных крыс, не получавших

лечения, происходило за счет значимого увеличения времени поведения ориентирования (плавания и гребли). Уже на этапе претеста можно отметить различия в стратегии поведения двух контрольных групп. Контрольные «интактные» крысы при первом ознакомлении с условиями теста отдавали предпочтение реакциям активного избегания, контрольные стрессированные крысы, не получавшие лечения – поведению ориентирования (Рис. 5). Реакции борьбы у контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, были снижены относительно контрольных «интактных» животных.

В группах, получавших фонтурацетам, наблюдалось дозозависимое увеличение времени подвижности и снижение времени неподвижности в сравнении с обеими контрольными группами. Описанное изменение в поведении стрессированных крыс, получавших терапию, достигало максимальной выраженности в группе, получавшей мезокарб (Рис. 6).

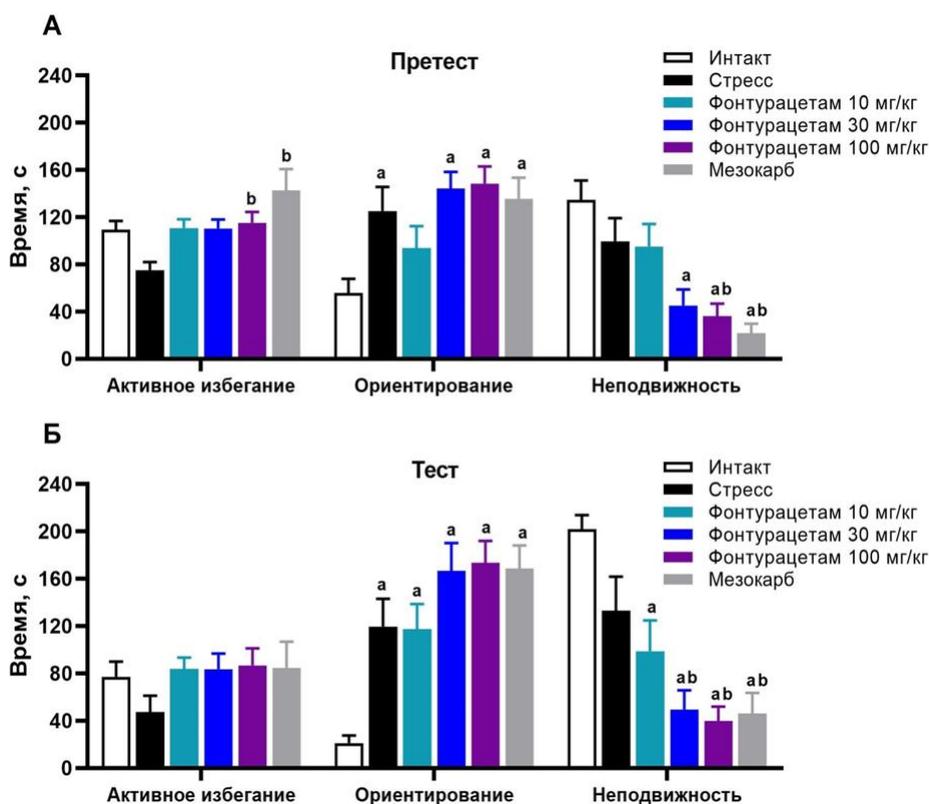
Тест. Влияние фактора «группа» выявлено на все показатели ($p<0,05$; однофакторный ANOVA), за исключением показателя «продолжительность активного избегания» ($p>0,05$).

Контрольная стрессированная группа, не получавшая лечения, характеризовалась высокой индивидуальной вариабельностью по показателям общей подвижности и неподвижности. В связи с этим увеличение общего времени подвижности и снижение неподвижности у контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, относительно контрольных «интактных» крыс отмечено только на уровне тенденции ($p=0,07$; критерий Даннета). Увеличение подвижности контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, происходило за счет значимого увеличения времени ориентирования относительно контрольных «интактных» животных ($p<0,05$; критерий Тьюки).

Стрессированные крысы, получавшие препараты, демонстрировали выраженное увеличение времени подвижности и снижение времени неподвижности относительно обеих контрольных групп. Увеличение подвижности в данных группах происходило за счет значимого увеличения времени ориентирования относительно контроля без патологии. Продолжительность активного избегания у стрессированных крыс, получавших терапию, была выше по сравнению с контрольными стрессированными животными, не получавшими лечения (тенденция) (Рис. 5).

По показателю «количество болюсов дефекации» (индекс эмоциональности) влияния фактора «группа» не выявлено ($p > 0,05$; однофакторный ANOVA).

Дополнительно было проведено внутригрупповое сравнение данных претеста и теста. У контрольных «интактных» крыс продолжительность подвижности снизилась, а неподвижности – увеличилась в тесте в сравнении с претестом ($p < 0,05$; парный критерий Стьюдента). У контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, продолжительность подвижности и неподвижности на тесте в сравнении с претестом не менялась. У стрессированных крыс, получавших препараты, продолжительность активного избегания уменьшалась, а время ориентирования увеличивалось от претеста к тесту ($p < 0,05$; парный критерий Стьюдента). Общая продолжительность подвижности и неподвижности в данных группах не отличались между претестом и тестом (Рис. 6).

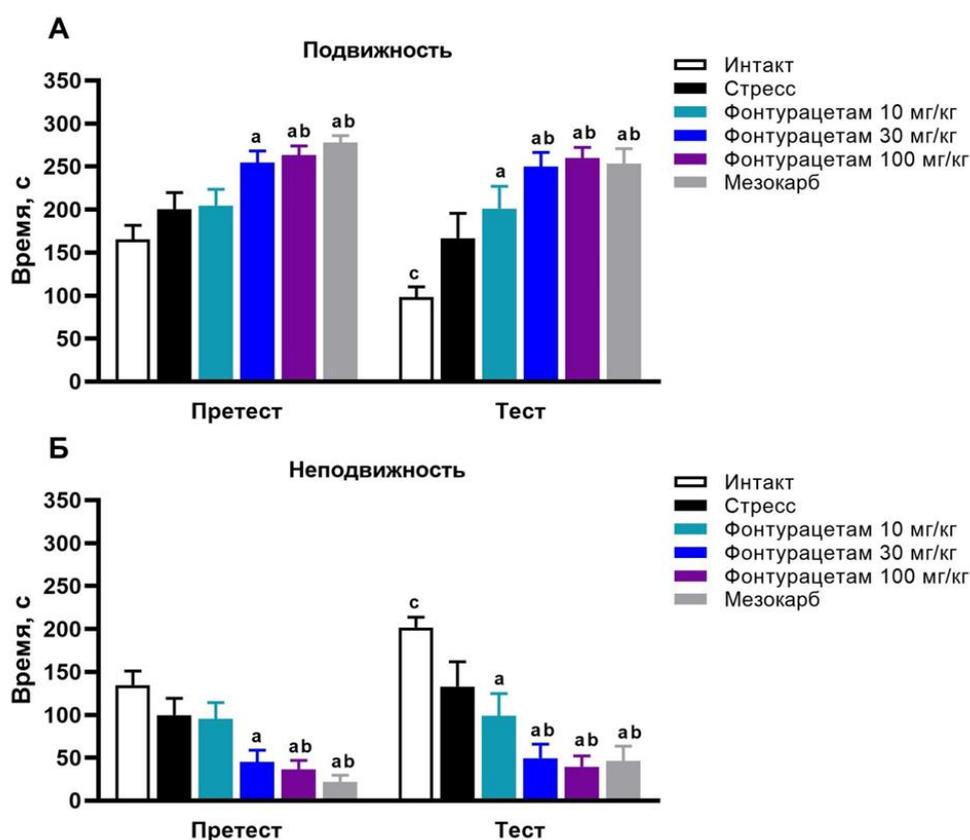


Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=12). a – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной интактной группой, b – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной стрессированной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета).

Рис. 5. Поведенческие паттерны стрессированных крыс, получавших фонтурацетам и мезокарб, в тесте Порсолта на этапах претеста (А) и теста (Б).

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=12). a – $p < 0,05$ compared to intact control group, b – $p < 0,05$ compared to CUMS control group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test).

Fig. 5. Behavioral patterns of stressed rats treated with fonturacetam and mesocarb in forced swim test, pretest (A) and test (B).



Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=12). a – p<0,05 по сравнению с контрольной интактной группой, b – p<0,05 по сравнению с контрольной стрессированной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета), c – p<0,05 по сравнению с претестом по соответствующему показателю (парный критерий Стьюдента).

Рис. 6. Сравнение результатов претеста и теста по общей продолжительности активного поведения (А) и неподвижности (Б) у стрессированных крыс в тесте Порсолта.

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=12). a – p<0,05 compared to intact control group, b – p<0,05 compared to CUMS control group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test), c – p<0,05 compared to pretest results (paired t-test).

Fig. 6. Comparison of pre-test and test duration of active behaviors (A) and immobility (B) in the Forced Swim Test.

Ключевым отличием в поведении контрольных стрессированных крыс, не получавших терапии, от контрольных «интактных» животных, не подвергавшихся хроническому стрессу, является их стратегия преодоления стрессовой ситуации (копинг-стратегия) в условиях теста принудительного плавания. Контрольные «интактные» животные демонстрировали единую стратегию поведения: у всех животных из группы уменьшалось время подвижности и увеличивалось время неподвижности на тесте по сравнению с претестом. У данных животных наблюдался переход от активной стратегии на претесте к

пассивной стратегии поведения в тесте: реакции борьбы (карабканье и ныряние) и поведение ориентирования (плавание и гребля) ко 2-му дню тестирования угасали и сменялись в сторону неподвижности. В настоящий момент смена активной стратегии на пассивную стратегию поведения в условиях неизбежного острого стресса (принудительное плавание в замкнутом пространстве) рассматривается исследователями как поведенческая адаптация и успешная копинг-стратегия, характеризующая память и процесс обучения, который способствует выживанию [43-46].

Контрольные стрессированные животные, не получавшие терапии, внутри группы принимали противоположные стратегии поведения: часть животных демонстрировала переход к пассивной стратегии, другая часть – наоборот, увеличивали время подвижности (за счет поведения ориентирования). Учитывая однонаправленную реакцию контрольных «интактных» крыс на условия теста, можно сказать, что у стрессированных крыс, не получавших терапию, отсутствует подобная адаптивная реакция.

У стрессированных крыс, получавших препараты, на обоих этапах теста наблюдалась активная копинг-стратегия, время неподвижности в целом не изменялось от претеста к тесту. В группах фонтурецетама продолжительность активного поведения нарастала, а продолжительность неподвижности уменьшалась с увеличением дозы, что свидетельствует о дозозависимости эффекта. У контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, отсутствовал выраженный переход к пассивной стратегии, который наблюдался у всех контрольных «интактных» животных. Сохранение активной копинг-стратегии у стрессированных крыс, получавших терапию, обусловлено фармакологическим эффектом исследуемых препаратов (стимулирующий эффект, повышение выносливости).

Зарегистрированное на модели CUMS изменение поведенческой стратегии, характерной для подвергшихся стрессу крыс, может свидетельствовать о потенциальном влиянии фонтурецетама на стратегии поведения, и о том, что фонтурецетам будет способствовать превалированию стратегий преодоления трудностей – копинг-стратегий. Полученные данные обосновывают применение фонтурецетама при снижении адаптационных возможностей организма и нарушении стратегии преодоления трудностей.

Биохимические исследования

Поскольку известно, что СПВ может вызывать метаболические нарушения и

является предиктором диабета 2 типа [7, 8], в данном эксперименте было изучено влияние стресса и введения препаратов на концентрацию С-пептида и уровень триглицеридов в крови. Статистически значимых изменений концентрации С-пептида не было обнаружено (данные не представлены). Хронический стресс не привел к изменениям уровня С-пептида у контрольных стрессированных крыс, не получавших терапию, относительно показателей контрольных «интактных» животных. Препараты не оказали значимого влияния на уровень С-пептида.

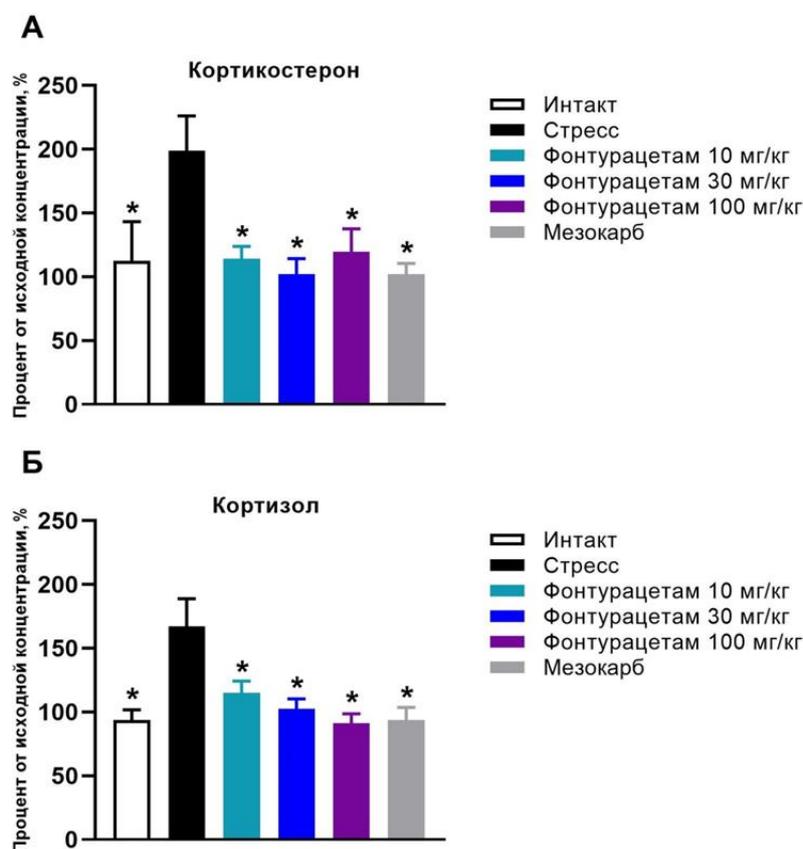
По окончании периода моделирования стресса (21-й день) у контрольных стрессированных крыс, не получавших терапию, концентрация триглицеридов ($0,61 \pm 0,054$ ммоль/л) была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной «интактной» группой ($1,18 \pm 0,141$ ммоль/л) и относительно исходных значений ($0,95 \pm 0,052$ ммоль/л). В группах, получавших препараты, наблюдалось аналогичное снижение. Важно отметить, что фонтурецетам и мезокарб обладают анорексигенной активностью при курсовом применении [37]. Снижение массы тела у крыс приводит к снижению уровня триглицеридов. В данном случае снижение уровня триглицеридов у стрессированных животных, получавших препараты, может быть связано не столько со стрессогенным воздействием, а сколько со снижением потребления корма и замедлением прироста массы тела, вызванных введением фонтурецетама и мезокарба.

Также в ходе эксперимента оценивали динамику концентрации «гормонов стресса». Исходно концентрации кортизола и кортикостерона различались между группами. Для оценки влияния терапии на уровни гормонов стрессированных крыс был рассчитан и проанализирован процент от исходной концентрации каждого из гормонов на 21-й и 29-й дни эксперимента.

Уровни кортикостерона и кортизола контрольных стрессированных животных, не получавших терапию, значимо

возрастали к 21-му дню эксперимента относительно контрольных «интактных» животных. У стрессированных крыс, получавших терапию, уровни обоих гормонов к 21-му дню эксперимента были сопоставимы с показателями «интактной»

контрольной группы и статистически значимо отличались от показателей контрольных стрессированных крыс, не получавших терапию (Рис. 7). На 29-й день значимых различий между группами не установлено (данные не представлены).



Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=11-12). * – p<0,05 по сравнению с контрольной стрессированной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета).

Рис. 7. Процент изменения концентрации кортикостерона (А) и кортизола (Б) в сыворотке крыс на 21 день эксперимента относительно исходного уровня.

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=11-12). * – p<0,05 compared to CUMS control group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test).

Fig. 7. Percent alteration from baseline in corticosterone (A) and cortisol (Б) in rat serum on Day 21 by treatment groups.

Таким образом, фонтурацетам во всем исследованном диапазоне доз (10-100 мг/кг) и мезокарб в дозе 5 мг/кг препятствовали повышению концентрации «гормонов стресса» – кортикостерона и кортизола в крови стрессированных крыс, что говорит о способности фонтурацетама предотвращать наблюдаемое на фоне стресса нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарной оси и связанных с этим патологических изменений.

Физиологическая реакция на стресс также включает выброс анаболических гормонов с защитными и регенеративными свойствами. Наиболее часто изучаемым анаболическим гормоном является дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Однако клинические результаты о взаимосвязи уровня ДГЭА и СПВ не однозначны [7]. В предыдущих пилотных экспериментах по отработке модели CUMS оценивали динамику ДГЭА, однако значимого

влияния стресса на данный показатель не обнаружили, в связи с чем он не анализировался в данном эксперименте.

Следует отметить, что несмотря на широкое использование модели CUMS в течение нескольких десятилетий, воспроизводимость депрессивно-подобного синдрома, индуцированного CUMS, не является однозначной [47]. Классическими депрессивно-подобными изменениями поведения у крыс, стрессированных по протоколам CUMS, являются снижение потребления сахарозы (ангедония), снижение локомоторной активности, увеличение времени неподвижности («поведение отчаяния») в тесте Порсолта, тревожное поведение. В обзоре Strekalova Т. и соавт. [31] обсуждаются «парадоксальные» поведенческие паттерны стрессированных крыс, такие как гиперлокомотория, увеличение времени активной борьбы и снижение неподвижности в тесте Порсолта, отсутствие ангедонии. Аномальное поведение авторы связывают с гетерогенностью популяции («устойчивые» и «восприимчивые» к стрессу крысы), с чувствительностью модели к методическим деталям (вариативность условий проведения тестов), а также с модификациями самого протокола (вариативность стрессорных факторов и продолжительности их воздействия). Принимая во внимание различия протоколов хронического стресса, авторы подчеркивают, что ключевым тестом в модели CUMS является тест предпочтения сахарозы, а развитие ангедонии у крыс – главным критерием валидности модели CUMS как модели депрессии.

В рамках данного проекта были проведены пилотные эксперименты, в которых были отобраны и подтверждены в плане воспроизводимости маркеры поведенческих и биохимических изменений, возникающих в результате хронического стресса. По результатам пилотных исследований не было выявлено ожидаемого снижения потребления

раствора сахарозы у стрессированных животных (то есть признаков наличия ангедонии), что соотносится с результатами ряда исследований [31, 47], среди которых есть сообщения о противоречивых результатах, демонстрирующих увеличение потребления раствора сахарозы у стрессированных животных по сравнению с интактными [48, 49]. Это свидетельствует о том, что разработанный протокол не воспроизводит основной характерный для депрессии признак, что, возможно, обусловлено спектром и/или продолжительностью воздействия стрессовых факторов. Отсутствие ангедонии при воспроизведении других поведенческих альтераций (классических или парадоксальных), вероятно, можно рассматривать как признак дифференцирующий стресс-индуцированные расстройства от депрессивного поведения. Таким образом, вариации модели CUMS, при которых не воспроизводится ангедония, вероятно, можно использовать для моделирования стресс-индуцированных состояний, отличных от депрессии.

Заключение. Моделирование СПВ на животных с помощью известных моделей депрессивно-подобных состояний и интерпретация полученных данных представляется трудной задачей. Тем не менее, схожесть этиологии заболевания делает возможным использование стрессорных моделей на животных для изучения некоторых аспектов СПВ и для поиска препаратов, обладающих терапевтическим потенциалом в отношении данного расстройства.

В проведенном исследовании моделируемый в течение 21 дня хронический непредсказуемый умеренный стресс привел к следующим физиологическим, поведенческим и биохимическим изменениям у крыс: значительному замедлению прироста массы тела, развитию когнитивных нарушений (по результатам теста «Распознавание нового объекта»),

увеличению уровня тревожности (по результатам теста «Приподнятый крестообразный лабиринт»), поведенческой дезадаптации (по результатам теста Порсолта), повышению гормонов-маркеров стресса – кортикостерона и кортизола. Показано, что терапия с использованием фонтурацетама в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг была эффективна в отношении коррекции нарушений, индуцированных хроническим стрессом у крыс.

Полученные результаты позволяют рассматривать фонтурацетам как лекарственный препарат, снижающий выраженность поведенческих, нейроэндокринных и когнитивных нарушений, которые возникают на фоне хронического стресса, что может иметь терапевтическую перспективу при СПВ у человека.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Science OA*. 2015;1(3):FSO23. DOI: <https://doi.org/10.4155/fso.15.21>
2. ICD-11 [Электронный ресурс]. World Health Organization. International Classification of Disease 11th Revision. The global standard for diagnostic health information [дата обращения: 24.04.2024]. URL: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#129180281>
3. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its

implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016;15(2):103-11. DOI:

<https://doi.org/10.1002/wps.20311>

4. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annual Review of Psychology*. 2001;52:397-422. DOI:

<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.397>

5. Jonsdottir IH, Sjörs Dahlman A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(3):R147-R158. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0741>

6. Edú-Valsania S, Laguía A, Moriano JA. Burnout: A Review of Theory and Measurement. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1780. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031780>

7. Jonsdottir IH, Nordlund A, Ellbin S, et al. Cognitive impairment in patients with stress-related exhaustion. *Stress*. 2013;16(2):181-190. DOI:

<https://doi.org/10.3109/10253890.2012.708950>

8. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, et al. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185781. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185781>

9. Arnsten AFT, Shanafelt T. Physician Distress and Burnout: The Neurobiological Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(3):763-769. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.027>

10. Khammissa RAG, Nemitandani S, Feller G, et al. Burnout phenomenon: neurophysiological factors, clinical features, and aspects of management. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(9):3000605221106428. DOI:

<https://doi.org/10.1177/03000605221106428>

11. Bianchi R, Laurent E. Emotional information processing in depression and burnout: an eye-tracking study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015;265(1):27-34. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s00406-014-0549-x>

12. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Is burnout separable from depression in cluster analysis? A longitudinal study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2015;50(6):1005-1011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0996-8>

13. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Burnout Syndrome and Depression. In: Kim YK, editor. *Understanding Depression*. Singapore: Springer Nature; 2018. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-6577-4_14
14. Golonka K, Mojsa-Kaja J, Blukacz M, et al. Occupational burnout and its overlapping effect with depression and anxiety. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2019;32(2):229-244. DOI: <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01323>
15. Schonfeld IS, Verkuilen J, Bianchi R. An exploratory structural equation modeling bifactor analytic approach to uncovering what burnout, depression, and anxiety scales measure. *Psychological Assessment*. 2019;31(8):1073-1079. DOI: <https://doi.org/10.1037/pas0000721>
16. Verkuilen J, Bianchi R, Schonfeld IS, et al. Burnout-Depression Overlap: Exploratory Structural Equation Modeling Bifactor Analysis and Network Analysis. *Assessment*. 2021;28(6):1583-1600. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073191120911095>
17. Zisook S, Doran N, Mortali M, et al. Relationship between burnout and Major Depressive Disorder in health professionals: A HEAR report. *Journal of Affective Disorders*. 2022;312:259-267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.047>
18. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, et al. Prevalence of Burnout Among Physicians: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Association* 2018;320(11):1131-1150. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12777>
19. Schonfeld IS, Bianchi R. From Burnout to Occupational Depression: Recent Developments in Research on Job-Related Distress and Occupational Health. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:796401. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.796401>
20. Grossi G, Perski A, Osika W, et al. Stress-related exhaustion disorder--clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2015;56(6):626-636. DOI: <https://doi.org/10.1111/sjop.12251>
21. Danhof-Pont MB, van Veen T, Zitman FG. Biomarkers in burnout: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2011;70(6):505-524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.10.012>
22. Sjörs Dahlman A, Jonsdottir IH, Hansson C. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system in burnout. *Handbook of Clinical Neurology*. 2021;182:83-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00006-X>
23. Rothe N, Steffen J, Penz M, et al. Examination of peripheral basal and reactive cortisol levels in major depressive disorder and the burnout syndrome: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020;114:232-270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.024>
24. Kakiashvili T, Leszek J, Rutkowski K. The medical perspective on burnout. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2013;26(3):401-12. DOI: <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0093-3>
25. Korczak D, Wastian M, Schneider M. Therapy of the burnout syndrome. *GMS Health Technology Assessment*. 2012;8:Doc05. DOI: <https://doi.org/10.3205/hta000103>
26. Kasper S, Dienel A. Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with *Rhodiola rosea* extract in patients suffering from burnout symptoms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13:889-898. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S120113>
27. Ivanova Stojcheva E, Quintela JC. The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. *Molecules*. 2022;27(12):3902. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27123902>
28. Sharma S, Chawla S, Kumar P, et al. The chronic unpredictable mild stress (CUMS) Paradigm: Bridging the gap in depression research from bench to bedside. *Brain Research*. 2024;1843:149123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149123>
29. Katz RJ. Animal models and human depressive disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1981;5(2):231-246. DOI: [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90004-x)
30. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*. 2016;6:78-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>
31. Strekalova T, Liu Y, Kiselev D, et al. Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives. *Psychopharmacology*. 2022;239(3):663-693. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05982-w>

32. Cox BM, Alsawah F, McNeill PC, et al. Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. *Behavioural Brain Research*. 2011;220(1):106-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.038>
33. Pereira VH, Marques F, Lages V, et al. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0433-2>
34. López ALL, Villanueva MCE, Padilla MB, et al. Chronic unpredictable mild stress progressively disturbs glucose metabolism and appetite hormones in rats. *Acta Endocrinologica*. 2018;14(1):16-23. DOI: <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.16>
35. Ma J, Wang J, Wang G, et al. The potential beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* GM11 on rats with chronic unpredictable mild stress-induced depression. *Nutritional Neuroscience*. 2024;27(5):413-424. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2205742>
36. Dubey VK, Ansari F, Vohora D, et al. Possible involvement of corticosterone and serotonin in antidepressant and anti-anxiety effects of chromium picolinate in chronic unpredictable mild stress induced depression and anxiety in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:222-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.014>
37. Машковский МД. Лекарственные средства: пособие для врачей. М.: Новая Волна; 2002.
38. Lueptow LM. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2017;126:55718. DOI: <https://doi.org/10.3791/55718>
39. Abel EL, Bilitzke PJ. A possible alarm substance in the forced swimming test. *Physiology and Behavior*. 1990;48(2):233-239. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90306-o](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90306-o)
40. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*. 1978;47(4):379-391. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
41. West AP. Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1990;14(6):863-877. DOI: [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(90\)90073-p](https://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90073-p)
42. Ennaceur A. Tests of unconditioned anxiety - pitfalls and disappointments. *Physiology and Behavior*. 2014;135:55-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.032>
43. de Kloet ER, Molendijk ML. Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plasticity*. 2016;2016:6503162. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6503162>
44. Molendijk ML, de Kloet ER. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research*. 2019;364:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.005>
45. Molendijk ML, de Kloet ER. Forced swim stressor: Trends in usage and mechanistic consideration. *European Journal of Neuroscience*. 2022;55(9-10):2813-2831. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.15139>
46. Armario A. The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021;128:74-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.014>
47. Markov DD, Novosadova EV. Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Possible Sources of Poor Reproducibility and Latent Variables. *Biology*. 2022;11(11):1621. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11111621>
48. Sequeira-Cordero A, Salas-Bastos A, Fornaguera J, et al. Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17403. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53624-1>
49. Maramis MM, Mahajudin MS, Khotib J. Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. *Neuropsychobiology*. 2021;80(3):225-233. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508682>

References

1. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Science OA*. 2015;1(3):FSO23. DOI: <https://doi.org/10.4155/fso.15.21>
2. ICD-11 [Internet]. World Health Organization. International Classification of Disease 11th Revision. The global standard for diagnostic health information [cited 2024 Apr 24].

Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#129180281>

3. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016;15(2):103-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20311>

4. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annual Review of Psychology*. 2001;52:397-422. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.397>

5. Jonsdottir IH, Sjörs Dahlman A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(3):R147-R158. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0741>

6. Edú-Valsania S, Laguía A, Moriano JA. Burnout: A Review of Theory and Measurement. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1780. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031780>

7. Jonsdottir IH, Nordlund A, Ellbin S, et al. Cognitive impairment in patients with stress-related exhaustion. *Stress*. 2013;16(2):181-190. DOI: <https://doi.org/10.3109/10253890.2012.708950>

8. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, et al. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185781. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185781>

9. Arnsten AFT, Shanafelt T. Physician Distress and Burnout: The Neurobiological Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(3):763-769. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.027>

10. Khammissa RAG, Nemutandani S, Feller G, et al. Burnout phenomenon: neurophysiological factors, clinical features, and aspects of management. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(9):3000605221106428. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605221106428>

11. Bianchi R, Laurent E. Emotional information processing in depression and burnout: an eye-tracking study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015;265(1):27-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0549-x>

12. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Is burnout separable from depression in cluster analysis? A longitudinal study. *Social Psychiatry*

and *Psychiatric Epidemiology*. 2015;50(6):1005-1011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0996-8>

13. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Burnout Syndrome and Depression. In: Kim YK, editor. *Understanding Depression*. Singapore: Springer Nature; 2018. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-6577-4_14

14. Golonka K, Mojsa-Kaja J, Blukacz M, et al. Occupational burnout and its overlapping effect with depression and anxiety. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2019;32(2):229-244. DOI: <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01323>

15. Schonfeld IS, Verkuilen J, Bianchi R. An exploratory structural equation modeling bifactor analytic approach to uncovering what burnout, depression, and anxiety scales measure. *Psychological Assessment*. 2019;31(8):1073-1079. DOI: <https://doi.org/10.1037/pas0000721>

16. Verkuilen J, Bianchi R, Schonfeld IS, et al. Burnout-Depression Overlap: Exploratory Structural Equation Modeling Bifactor Analysis and Network Analysis. *Assessment*. 2021;28(6):1583-1600. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073191120911095>

17. Zisook S, Doran N, Mortali M, et al. Relationship between burnout and Major Depressive Disorder in health professionals: A HEAR report. *Journal of Affective Disorders*. 2022;312:259-267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.047>

18. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, et al. Prevalence of Burnout Among Physicians: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Association* 2018;320(11):1131-1150. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12777>

19. Schonfeld IS, Bianchi R. From Burnout to Occupational Depression: Recent Developments in Research on Job-Related Distress and Occupational Health. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:796401. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.796401>

20. Grossi G, Perski A, Osika W, et al. Stress-related exhaustion disorder--clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2015;56(6):626-636. DOI: <https://doi.org/10.1111/sjop.12251>

21. Danhof-Pont MB, van Veen T, Zitman FG. Biomarkers in burnout: a systematic review.

- Journal of Psychosomatic Research. 2011;70(6):505-524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.10.012>
22. Sjörs Dahlman A, Jonsdottir IH, Hansson C. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system in burnout. *Handbook of Clinical Neurology*. 2021;182:83-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00006-X>
23. Rothe N, Steffen J, Penz M, et al. Examination of peripheral basal and reactive cortisol levels in major depressive disorder and the burnout syndrome: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020;114:232-270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.024>
24. Kakiashvili T, Leszek J, Rutkowski K. The medical perspective on burnout. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2013;26(3):401-12. DOI: <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0093-3>
25. Korczak D, Wastian M, Schneider M. Therapy of the burnout syndrome. *GMS Health Technology Assessment*. 2012;8:Doc05. DOI: <https://doi.org/10.3205/hta000103>
26. Kasper S, Dienel A. Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with *Rhodiola rosea* extract in patients suffering from burnout symptoms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13:889-898. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S120113>
27. Ivanova Stojcheva E, Quintela JC. The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. *Molecules*. 2022;27(12):3902. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27123902>
28. Sharma S, Chawla S, Kumar P, et al. The chronic unpredictable mild stress (CUMS) Paradigm: Bridging the gap in depression research from bench to bedside. *Brain Research*. 2024;1843:149123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149123>
29. Katz RJ. Animal models and human depressive disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1981;5(2):231-246. DOI: [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90004-x)
30. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*. 2016;6:78-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>
31. Strelakova T, Liu Y, Kiselev D, et al. Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives. *Psychopharmacology*. 2022;239(3):663-693. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05982-w>
32. Cox BM, Alsawah F, McNeill PC, et al. Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. *Behavioural Brain Research*. 2011;220(1):106-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.038>
33. Pereira VH, Marques F, Lages V, et al. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0433-2>
34. López ALL, Villanueva MCE, Padilla MB, et al. Chronic unpredictable mild stress progressively disturbs glucose metabolism and appetite hormones in rats. *Acta Endocrinologica*. 2018;14(1):16-23. DOI: <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.16>
35. Ma J, Wang J, Wang G, et al. The potential beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* GM11 on rats with chronic unpredictable mild stress-induced depression. *Nutritional Neuroscience*. 2024;27(5):413-424. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2205742>
36. Dubey VK, Ansari F, Vohora D, et al. Possible involvement of corticosterone and serotonin in antidepressant and anti-anxiety effects of chromium picolinate in chronic unpredictable mild stress induced depression and anxiety in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:222-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.014>
37. Mashkovskiy MD. *Medicinal Agents. Manual for Physicians*. Moscow: Novaya Volna; 2002. Russian.
38. Lueptow LM. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of Visualized Experiments: Journal of Visualized Experiments*. 2017;126:55718. DOI: <https://doi.org/10.3791/55718>
39. Abel EL, Bilitzke PJ. A possible alarm substance in the forced swimming test. *Physiology and Behavior*. 1990;48(2):233-239. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90306-o](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90306-o)
40. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*. 1978;47(4):379-391. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)

41. West AP. Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1990;14(6):863-877. DOI: [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(90\)90073-p](https://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90073-p)

42. Ennaceur A. Tests of unconditioned anxiety - pitfalls and disappointments. *Physiology and Behavior*. 2014;135:55-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.032>

43. de Kloet ER, Molendijk ML. Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plasticity*. 2016;2016:6503162. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6503162>

44. Molendijk ML, de Kloet ER. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research*. 2019;364:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.005>

45. Molendijk ML, de Kloet ER. Forced swim stressor: Trends in usage and mechanistic consideration. *European Journal of Neuroscience*. 2022;55(9-10):2813-2831. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.15139>

46. Armario A. The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021;128:74-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.014>

47. Markov DD, Novosadova EV. Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Possible Sources of Poor Reproducibility and Latent Variables. *Biology*. 2022;11(11):1621. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11111621>

48. Sequeira-Cordero A, Salas-Bastos A, Fornaguera J, et al. Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17403. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53624-1>

49. Maramis MM, Mahajudin MS, Khotib J. Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. *Neuropsychobiology*. 2021;80(3):225-233. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508682>

Статья поступила в редакцию 15 июля 2024 г.
Поступила после доработки 2 декабря 2024 г.
Принята к печати 10 февраля 2025 г.

Received 15 July 2024

Revised 2 December 2024

Accepted 10 February 2025

Информация об авторах

Сона Смбатовна Арутюнян, младший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация, E-mail: ss.arutyunyan.bio@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9384-8064>.

Елена Васильевна Шекунова, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация, E-mail: shekunova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>.

Наталья Михайловна Фаустова, кандидат химических наук, руководитель лаборатории иммуноферментного анализа АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация, E-mail: faustova.nm@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>.

Владимир Александрович Кашкин, доктор медицинских наук, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация, E-mail: kashkinv@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>.

Марина Николаевна Макарова, доктор медицинских наук, директор АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация, E-mail: makarova.mn@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.

Валерий Геннадьевич Макаров, доктор медицинских наук, научный руководитель АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация, E-mail: makarov.vg@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.

Марат Феликсович Фазылов, директор по развитию ООО «Гелеспон», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: maratfazylov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8347>.

Вадим Юрьевич Балабаньян, доктор фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Гелеспон», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: bal.pharm@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>.

Information about the authors

Sona S. Arutyunyan, Junior Researcher at the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: ss.arutyunyan.bio@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9384-8064>.

Elena V. Shekunova, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: shekunova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>.

Natalia M. Faustova, Cand. Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory of Enzyme Immunoassay, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: faustova.nm@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>.

Vladimir A. Kashkin, Doct. Sci. (Medicine), Researcher at the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, HOME OF

PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: kashkinv@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>.

Marina N. Makarova, Doct. Sci. (Medicine), Director, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: makarova.mn@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.

Valery G. Makarov, Doct. Sci. (Medicine), Scientific Director, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: makarov.vg@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.

Marat F. Fazylov, Development Director, Gelespon, Moscow, Russia, E-mail: maratfazylov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8347>.

Vadim Yu. Balabanyan, Doct. Sci. (Pharmacy), General Director, Gelespon, Moscow, Russia, E-mail: bal.pharm@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>.