

УДК 577.1

ПРОФЕССОР К.С. РАЕВСКИЙ И ЕГО НАУЧНАЯ ШКОЛА

© 2022 г. В. С. Кудрин¹ *, В. Б. Наркевич¹, Г. И. Ковалёв¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.

После доработки 03.07.2022 г.

Принята к публикации 22.07.2022 г.

Статья посвящена научной деятельности К.С. Раевского, формированию его как ученого, внесшего выдающийся вклад в становление отечественной нейрхимии. Приведены основные научные достижения К.С. Раевского и его учеников в области изучения роли моноаминергических систем мозга в механизме действия нейрорепрессивных препаратов различных фармакологических классов, приведшие к созданию научной школы. Подчеркнуто признание научного вклада К.С. Раевского и созданной им школы как на отечественном, так и на мировом уровне.

Ключевые слова: К.С. Раевский, нейрхимия, моноаминергические системы мозга, дофамин, серотонин, возбуждающие аминокислоты

DOI: 10.31857/S1027813322040136

Кирилл Сергеевич Раевский (02.12.1931–30.5.2020) – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент АМН СССР (1988 г.) (рис. 1).

Интерес к науке возник у К.С. Раевского уже на младших курсах учебы в 1-м Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова (в настоящее время Московская медицинская академия). Началом научной работы К.С. Раевского можно считать его участие в научном студенческом кружке при кафедре биохимии под руководством академика Б.И. Збарского. Здесь в 1952 г. К.С. Раевский выступил с докладом “О роли ацетилхолина в нервных процессах”. С этого момента начинается его 60-летний период научных исследований в области нейронаук, в частности, нейрофармакологии и нейрхимии. В последующие 2 года К.С. Раевский занимается изучением нарушений высшей нервной деятельности у животных при гемотрансфузионном шоке.

В 1957 г. окончил с отличием 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и аспирантуру по кафедре фармакологии того же института под руководством академика АМН СССР В.В. Закусова.

Еще в 1955 г. К.С. Раевский был приглашен академиком АМН В.В. Закусовым для выполнения дипломной работы в Институт фармакологии АМН СССР, где вплоть до 2008 г. проходила его

научная деятельность. На I-м этапе работы в институте К.С. Раевский совместно с Ю.И. Вихляевым проводил исследования по выявлению физиологической активности новых химических соединений разной структуры — производных элементоорганических соединений, производных пиразола, фенотиазина, бутирофенона и др. В последующие годы основной областью научных интересов



Рис. 1. Основатель лаборатории нейрхимической фармакологии член-корреспондент РАН К.С. Раевский.

* Адресат для корреспонденции: 125315 Россия, Москва, Балтийская ул., д. 8; тел. раб.: +7-499-601-21-53; e-mail: kudrins@mail.ru.



Рис. 2. Слева направо: А.В. Прихожан, А.Н. Харламов, М.Ф. Минеева-Вялых, И.И. Мирошниченко, К.С. Раевский, А.А. Меос, Г.И. Ковалёв, В.С. Кудрин, А.Ю. Шеманов (21 мая 1986 г.).

К.С. Раевского становится изучение фундаментальных основ механизмов действия нейрпсихотропных веществ, главным образом взаимодействия последних с нейромедиаторными системами мозга. В этот период закладывается новое оригинальное научное направление — нейрхимическая фармакология, сочетающее в себе принципы, методы и подходы функциональной нейрхимии с одной стороны и основные положения синаптической теории механизма действия нейрпсихотроп-

ных веществ — с другой. В 1975 г. по инициативе К.С. Раевского в институте создается лаборатория нейрхимической фармакологии, которая успешно работает до настоящего времени (рис. 2, 3).

В развитие этого направления под руководством К.С. Раевского был выполнен цикл исследований по изучению роли моноаминергических систем мозга в механизме действия нейрпсихотропных препаратов — наркотических анальгетиков, антипсихотических средств, психомоторных стимуляторов. Так, было показано, что анальгетический эффект морфиноподобных веществ не развивается в условиях истощения синаптических депо катехоламинов мозга. Открыто специфическое взаимодействие нейролептиков разного строения с тирозингидроксилазой мозга, ключевым ферментом биосинтеза катехоламинов, в частности дофамина, играющего важную роль в патогенезе психических заболеваний — болезни Паркинсона, наркоманий. На основе изучения специфического взаимодействия антипсихотических веществ (нейролептиков) с тирозингидроксилазой мозга, был обнаружен новый механизм регуляции этого фермента — способность экзогенных лигандов (нейролептиков) устранять феномен субстратного торможения. Эти данные позволили предположить существование в молекуле тирозингидроксилазы “нейролептического фармакофора”.

Большой цикл исследований К.С. Раевского посвящен нейрхимии и фармакологической регуляции центральной дофаминергической передачи. Учитывая ключевую роль дофамин-зависимых ме-



Рис. 3. Слева направо: П.М. Клодт, В.С. Кудрин, К.С. Раевский, И.А. Новосёлов, В.Б. Наркевич, Л.А. Маликова (11 сентября 2006 г.).

ханизмов в контроле моторных функций, психической и эмоциональной сферы, эндокринной системы, разработка К.С. Раевским и его сотрудниками новых подходов к коррекции дофаминергической патологии, включая поиск новых мишеней фармакологического воздействия (рецепторов, мембранных транспортеров, ферментов) с помощью селективных лигандов — модуляторов синаптической передачи в ЦНС, убедительно свидетельствует об актуальности и практической значимости указанных исследований. Сформулированная К.С. Раевским гипотеза о неодинаковой функциональной роли D2 и D3 дофаминовых рецепторов в механизмах пресинаптической регуляции процессов синтеза и высвобождения дофамина, а также механизме действия антипсихотических препаратов получила широкое признание. На ее основе оказалось возможным подойти к новому пониманию различий между классическими и т. н. атипичными нейролептиками, представителями нового поколения антипсихотических средств [3, 4].

Получены приоритетные данные о нейрохимических механизмах, лежащих в основе психостимулирующих и нейротоксических эффектов амфетаминов, в частности, показана роль дофамина, глутамата и других медиаторных аминокислот, вовлечение оксида азота и повышенной генерации гидроксильного радикала в эти процессы. Показано, что психомоторные стимуляторы, амфетамин и сиднокарб наряду с психостимулирующим эффектом вызывают выраженную индукцию Fos-белка в структурах мозга мышей. Изучение роли отдельных подтипов дофаминовых рецепторов мозга в механизмах психостимулирующего эффекта выявило значительную гетерогенность рецепторного профиля амфетамина и сиднокарба.

Большой блок исследований, проведенных под руководством К.С. Раевского, был связан с изучением роли нейромедиаторных аминокислот — глутамата, аспартата, ГАМК в патологии мозга. Получены доказательства участия тормозного нейромедиатора ГАМК в механизмах регуляции тревоги; показано, что антагонист вальпрата, вызывающий накопление ГАМК в пресинаптических терминалях, проявляет свойства транквилизатора.

Основные результаты исследований лаборатории были обобщены в ряде проблемных статей и 2-х монографиях — “Фармакология нейролептиков” (1976) [1] и “Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты” (1986) [2]. Последняя монография, написанная в соавторстве с В.П. Георгиевым, издана одновременно на русском и болгарском языках. В этих книгах впервые сформулированы основы нейрохимической фармакологии.

В исследованиях научного коллектива были получены приоритетные данные о регуляторной роли новой сигнальной молекулы — оксида азота (NO) при судорожных состояниях разного генеза, ишемии мозга, глутаматной нейротоксичности.

Характерной чертой научных исследований К.С. Раевского являлась тесная связь с учеными смежных областей нейронаук — физиологами, нейробиологами, клиницистами-неврологами, психиатрами. Особенно важным было творческое сотрудничество с химиками — специалистами в области синтеза новых лекарственных веществ. Совместно с В.В. Закусовым, А.П. Сколдиновым и В.Ю. Островским, К.С. Раевским был разработан новый препарат азабутерон — нейролептик кратковременного действия для нейролептанальгезии, который был успешно применен в клинике.

Одно из новых направлений исследований, выполненных в лаборатории К.С. Раевского, связано с разработкой проблемы фармакологии нейротропного действия низкомолекулярных природных соединений и их синтетических аналогов — медиаторной аминокислоты глицина, производного АКГ4-7 семакса и других [6]. В комплексных исследованиях, проведенных совместно с химиками-синтетиками (академик РАН Н.Ф. Мясоедов) клиницистами-неврологами (академик РАН Е.И. Гусев) были убедительно продемонстрированы нейротропные эффекты этих препаратов как в эксперименте, так и в клинике.

Обнаружены закономерные сдвиги характеристик медиаторного “пула” аминокислотных нейротрансмиттеров в ликворе больных острым ишемическим инсультом, а также эпилепсией.

Лаборатория принимала участие в проекте, основной целью которого является моделирование на животных фазы латентного паркинсонизма (руководитель проекта академик РАН М.В. Угрюмов). В этих исследованиях установлено, что введение животным нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина вызывает поэтапные изменения в нервных окончаниях и телах нейронов nigrostriatной системы мозга, что коррелирует с разными стадиями развития паркинсонизма [5, 6].

Последние исследования, проведенные под руководством К.С. Раевского, были посвящены изучению взаимодействия афобазола, анксиолитического препарата широкого спектра действия, синтезированного в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, с серотонинергическими системами мозга. В частности, был изучен вклад отдельных подтипов 5-HT рецепторов в развитие анксиолитического эффекта этого вещества. Было высказано предположение, что в реализации эффектов данного анксиолитика могут быть задействованы рецепторы как 5-HT₁, так и 5-HT₂ подтипа. Наиболее важным из полученных результатов следует

считать отчетливое проявление анксиолитического эффекта афобазола в комбинации с антагонистом 5-HT₂ подтипа рецепторов SB-200646A, существенно превышающего эффект каждого из этих веществ в отдельности [7].

В 1993–2000 гг. К.С. Раевским были созданы и прочитаны лекционные курсы по общей фармакологии и фундаментальным проблемам нейропсихофармакологии для студентов кафедр физиологии человека и животных и физиологии высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Совместно с сотрудниками указанных кафедр выполнен цикл исследований по изучению механизмов тревожности и аудиогенных судорожных припадков у крыс линии Крушинского — Молодкиной, показано участие нейротрансмиссивных аминокислот в патогенезе этих состояний.

К.С. Раевский являлся автором более 400 научных трудов и изобретений (198 из них опубликовано после его избрания в Академию), в том числе 2-х монографий, монотематического сборника (титульный редактор и автор) соавтором ряда коллективных монографий и сборников (в том числе изданных за рубежом), монографии “Мозг: теоретические и клинические аспекты” (гл. ред. В.И. Покровский, М., 2003 г.), 20 патентов и авторских свидетельств на изобретение.

К.С. Раевским была создана научная школа, подготовлено 6 докторов и 29 кандидатов наук, его ученики успешно работают в России, странах СНГ, в лабораториях США, Великобритании, Германии, Эстонии. Налажено сотрудничество с медико-биологическим факультетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова и биологическим факультетом МГУ им. М.В. Ломоносова, студенты которых выполняют дипломные работы на базе лаборатории. Ряд выпускников этих университетов стал сотрудниками лаборатории.

Для лаборатории К.С. Раевского характерно тесное комплексирование проводимых исследований с научными учреждениями в России и за рубежом: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, МГУ им. М.В. Ломоносова, Институтом молекулярной генетики РАН, Институтом биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Институтом химической физики РАН, Институтом высшей нервной деятельности РАН, а также научными учреждениями Австрии, Великобритании, Германии, Голландии, Швеции, Финляндии, Азербайджана, Армении.

На протяжении ряда лет К.С. Раевский являлся членом редколлегии нескольких изданий и журналов: “Экспериментальная и клиническая фармакология”, “Нейрохимия”, “Успехи физиологических наук”, “Психофармакология и биологическая наркологи́я”, “Biogenic Amines”, “Functional Neurol-

ogy”, был членом экспертных и ученых советов ряда научных учреждений. К.С. Раевский принимал участие в создании Всесоюзного фармакологического общества и Российского общества нейробиологии, а также Научного Совета по фармакологии РАМН, членом правления которых он являлся. В 1981–1987 гг. представлял нашу страну в исполкоме Международного союза фармакологических наук (IUPHAR). К.С. Раевский внес большой вклад в развитие научных связей фармакологов нашей страны с интернациональным научным сообществом.

Научные заслуги К.С. Раевского были по достоинству признаны на международном уровне, он был избран почетным членом Чешского фармакологического общества, ряда международных научных обществ, награжден медалью Моденского университета (Италия), Берлинского университета имени Гумбольдта (Германия).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раевский К.С. // Фармакология нейролептиков (монография). М.: Медицина, 1976. 272 с.
2. Раевский К.С., Георгиев В.П. // Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейробиологические аспекты. М.: Медицина, 1986. С. 239.
3. Раевский К.С. Дофаминовые рецепторы мозга и механизм действия нейролептиков // В сб.: Современные методы биологической терапии психических заболеваний. М., 1994. С. 50.
4. Раевский К.С. Нейрохимия дофаминергической передачи в мозге: функциональная роль и механизмы действия психотропных веществ. // В кн.: “Мозг. Теоретические и клинические аспекты” (Гл. ред. В.И. Покровский). М.: Медицина, 2003.
5. Kozina E.A., Khaindrava V.G., Kudrin V.S., Kucheryanu V.G., Klodt P.M., Bocharov E.V., Rayevsky K.S., Kryzhanovsky G.N. and Ugrumov M.V. // Neurosci. and Behav. Physiol. 2011. V. 41. № 7. P. 671–679.
6. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. // Neurosci. 2011. V. 181. P. 175–178.
7. Раевский К.С., Наркевич В.Б., Клодт П.М., Кудрин В.С. // БЭБиМ. 2012. Т. 153. № 5. С. 644–648.

Professor K.S. Rayevsky and His Scientific School

V. S. Kudrin^a, V. B. Narkevich^a, and G. I. Kovalev^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

The article is devoted to the scientific activity of K.S. Rayevsky, his formation as a scientist who made an outstanding contribution to the development of neurochemistry. The main scientific achievements of K.S. Rayevsky and his students in the field of studying the role of brain monoaminergic systems in the mechanism of action of neuropsychotropic drugs of various pharmacological classes, which led to the creation of a scientific school, are presented. The recognition of the scientific contribution of K.S. Rayevsky and the school he created both at the domestic and world levels is emphasized.

Keywords: K.S. Rayevsky, neurochemistry, monoaminergic systems of the brain, dopamine, serotonin, excitatory amino acids