

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-7-35-38

ВЫДАЮЩИЕСЯ ПРЕДСТАВИТЕЛИ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ АКАДЕМИКА В. В. ЗАКУСОВА: ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАМН БОРИС ИВАНОВИЧ ЛЮБИМОВ (1930 – 1999)

С. Е. Миронов*, Н. Н. Крылов, В. П. Фисенко¹

Представлены биографические данные и сведения о научной деятельности выдающегося фармаколога и токсиколога, члена-корреспондента РАМН, доктора медицинских наук, профессора Бориса Ивановича Любимова. Проанализированы основные направления его научных интересов. Рассмотрены главные опубликованные труды, представленные главами в руководствах, оригинальными научными статьями. Оценен вклад Б. И. Любимова в отечественную фармакологию и лекарственную токсикологию.

Ключевые слова: Борис Иванович Любимов; фармакология; токсикология лекарственных средств; научная школа академика В. В. Закусова; история медицины.

ВВЕДЕНИЕ

Двадцать пять лет тому назад ушел из жизни выдающийся ученый, специалист в области фармакологии и лекарственной токсикологии, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор Борис Иванович Любимов (1930 – 1999). Его имя неразрывно связано с Научно-исследовательским институтом фармакологии РАМН (НИИ фармакологии РАМН) в Москве, где он прошел тернистый путь от аспиранта до заместителя директора по науке и заведующего лабораторией. Борис Иванович — один из наиболее известных представителей научной школы (НШ) великого отечественного фармаколога академика АМН СССР Василия Васильевича Закусова. Б. И. Любимов представлял психофармакологическое и токсикологическое направление этой НШ. Он был лидером лекарственной токсикологии в СССР, Российской Федерации. Борис Иванович опубликовал около 200 работ, получил 10 авторских свидетельств на изобретения, подготовил около 20 докторов и кандидатов наук. Кроме того, Борис Иванович принимал непосредственное участие в разработке и внедрении в клиническую практику таких психотропных лекарственных средств (ЛС), как метоперазин, этаперазин, трифтазин, фторфеназин, лития оксидутират и др.

Основные этапы биографии и научной деятельности

Борис Иванович Любимов родился в Москве 20 сентября 1930 г. Его отец, Любимов Иван Иванович —



Член-корреспондент РАМН, профессор Б. И. Любимов (20.09.1930 – 02.10.1999).

доцент (позднее — профессор) Московской государственной консерватории им. П. И. Чайковского, мать, Любимова Капитолина Федоровна — домашняя хозяйка. Младенческие годы Бориса Ивановича прошли в д. 36, во 2-м проезде Марьиной Рощи, позднее семья переехала на ул. Герцена, д. 13, где в 1938 г. Борис Иванович начал обучение в школе № 110 — тогда одной из самых знаменитых в Москве. После окончания школы в 1949 г. Борис Иванович Любимов поступает на лечебный факультет 1 Московского медицинского института, который закончил в 1955 г. Первый опыт исследовательской научной работы Борис Иванович получил в научном студенческом обществе, благодаря которому определился в направлении дальнейшей карьеры. После окончания института Б. И. Любимов

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

поступил в аспирантуру недавно образованного НИИ фармакологии. Его научным руководителем был директор НИИ фармакологии академик АМН СССР Василий Васильевич Закусов. В эту пору жизни Василия Васильевича произошли значительные изменения — он был назначен директором НИИ фармакологии, состоялся его переезд в Москву, было поручено заведование кафедрой фармакологии 1 Московского медицинского института. Кроме того, были опровергнуты ложные обвинения, предъявляемые В. В. Закусову и его супруге в рамках “Дела врачей”. Начало московского периода деятельности Василия Васильевича ознаменовано удивительным творческим подъемом и значимыми научными достижениями. Для обучения в аспирантуре, докторантуре и выполнения диссертационных исследований им были приглашены молодые и перспективные люди, ставшие впоследствии выдающимися представителями ядра легендарной “закусовской” НШ.

В лаборатории В. В. Закусова Борис Иванович занимался изучением свойств психотропных ЛС. Как известно, В. N. Harper и R. Dugot обнаружили, что производное фенотиазина (прометазин) обладает антигистаминной активностью, причем его применение сопровождалось выраженным седативным эффектом. Кроме того, это ЛС потенцирует действие ряда нейротропных ЛС на ЦНС. В 1950 г. был получен хлорпромазин (аминазин) — первое ЛС с антипсихотической активностью, которое с 1952 г. стали применять для лечения продуктивной симптоматики психозов. Оказалось, что хлорпромазин может снижать АД и вызывать гипотермию. Отмечено атропиноподобное действие этого ЛС, а также способность вызывать явление паркинсонизма. Это ограничивало применение хлорпромазина. В связи с этим возникла существенная потребность в создании ЛС, устраняющих/предотвращающих указанные эффекты хлорпромазина, не изменяя при этом его антипсихотическое действие. В НИИ фармакологии В. В. Закусов поручил заниматься этой проблемой Борису Ивановичу Любимову. Первые работы, опубликованные в 1957–1958 г., посвящены изучению свойств антагонистов аминазина, в отношении его гипотензивного, адреноблокирующего, миорелаксирующего и прочих эффектов (“Об антагонистах аминазина в отношении его гипотензивного и адренолитического действия”, “О некоторых антагонистах аминазина” и др.). В 1958 г. Борис Иванович Любимов защитил кандидатскую диссертацию на тему “О некоторых антагонистах аминазина”. Наиболее значимым побочным эффектом, ограничивающим длительное применение аминазина, является артериальная гипотензия, развивающаяся из-за блокады α -адренорецепторов. Например, применение адреналина (эпинефрина) на фоне аминазина приводило к “извращению” прессорного эффекта первого и дополнительному снижению артериального давления (за счет стимуляции внесинаптических β_2 -адренорецепторов ангиомиоци-

тов). В экспериментах на кошках и кроликах, наркотизированных эфиром, нембуталом, уретаном и хлоралозой, аминазин, а также его комбинации с адреналином вызывали снижение артериального давления в среднем на 60 мм рт. ст. При исследовании ряда ЛС только норэпинефрин и питуитрин устранили депрессорное действие аминазина и способствовали повышению артериального давления. Однако прессорный эффект норэпинефрина непродолжителен при однократном внутривенном введении (продолжительность увеличивается при капельном введении). Действие питуитрина более продолжительно. Умеренное повышение артериального давления наблюдалось при введении кордиамина (никетамида) и фенамина, однако только у животных, наркотизированных хлоралозой. Восстановление чувствительности к прессорному эффекту адреналина проявлялось после введения эфедрина, однако также у животных, наркотизированных хлоралозой. Результаты экспериментов подтвердили способность хлоралозы уменьшать гипотензивное действие аминазина. Изыскание антагонистов миорелаксирующего действия аминазина проводили на кроликах и крысах. Этот препарат при внутривенном введении вызывал развитие симптома “склонения головы” у кроликов, а у крыс — к изменению спонтанной двигательной активности. В качестве потенциальных антагонистов исследовали разные ЛС. Адреналин, мезатон (фенилэфрин), питуитрин, пикротоксин, пирогенал и др. не устраняли миорелаксирующий эффект аминазина. Кофеин и β -тетрагидронафтиламин вызывали непродолжительные (менее 1 мин) попытки поднятия животными головы и изменения положения тела. Немного более продолжительным эффектом (около 10 мин) характеризовалось действие эуфиллина (аминофиллина), метотрана и лобелина. Введение стрихнина не давало стабильного эффекта. Однако кордиамин, амфетамин (фенамин), коразол и первитин приводили к устранению миорелаксации, в том числе, симптома “склонения головы” у кроликов. Наибольшая активность отмечалась у кордиамина. В экспериментах на крысах ослаблению миорелаксирующего действия аминазина способствовали фенамин, кофеин, эуфиллин и β -тетрагидронафтиламин. Однако кордиамин, отличавшийся наибольшей активностью в экспериментах на кроликах, у крыс данную активности не проявлял. Аналогичные результаты получены с мезатоном, эфедрином, питуитрином, лобелином, пирогеналом и стрихнином. Поиск ЛС, устраняющих гипотермическое действие аминазина, осуществляли в экспериментах на белых мышах и крысах. Контроль температуры животных (ректально) осуществляли с периодичностью 30 мин, проводя измерения до-, во время и после введения аминазина. Рассматриваемые в качестве антагонистов вещества вводили спустя 1,5 ч после введения аминазина. Препарат при внутрибрюшинном введении вызывал снижение температуры тела на 2,8–3,3 и 8–9 °С крыс и мышей соответ-

ственно. Установлено, что фенамин и β -тетрагидронафтиламин нормализуют сниженную аминазином температуру тела животных спустя 1,5 – 2 ч. Первитин и эуфиллин обладали сходной антигипотермической активностью. Введение адреналина и норадреналина приводило к непродолжительному (около 1 ч) увеличению температуры на 2 °С. Кроме того, введение кофеина и эфедрина оказало стабилизирующее влияние на дальнейшее снижение температуры. При поиске потенциальных веществ, снижающих токсичность аминазина, установлено достоверное снижение токсичности аминазина фенамином, первитином и эфедрином. β -Тетрагидронафтиламин, эуфиллин и педролон, наоборот, повышали риск токсического действия аминазина. Таким образом, универсальных антагонистов, способных устранять большинство побочных эффектов аминазина, не было обнаружено. Учитывая полученные результаты, были рассмотрены несколько комбинаций ЛС. Наиболее значимые результаты получены при введении комбинации питуитрин — фенамин — эфедрин. Смесь данных препаратов устраняла гипотензивную и адреноблокирующую активность аминазина у кошек. Индуцированная аминазином миорелаксирующая активность устранялась такой комбинацией ЛС у кроликов, а у мышей это приводило к снижению токсичности. Таким образом, Борис Иванович Любимов внес значительный вклад в объяснение природы ряда побочных эффектов аминазина.

С 1957 г. Б. И. Любимов работал в должности младшего научного сотрудника в лаборатории В. В. Закусова (до защиты кандидатской диссертации). Особый интерес, характерный для представителей НШ академика В. В. Закусова, уделялся изучению зависимости между химическим строением фармакологических веществ и их психотропным действием. После защиты кандидатской диссертации (1958 г.) Борис Иванович продолжает эксперименты по исследованию свойств антипсихотических ЛС фенотиазинового ряда, по результатам которых был опубликован ряд значительных работ, в частности, “К сравнительной оценке активности нейроплегических веществ фенотиазинового ряда в эксперименте”, “О соотношении между атарактическим и другими видами центрального действия некоторых фенотиазиновых производных” и др. В апреле 1959 г. Б. И. Любимов стал ученым секретарем НИИ фармакологии и занимал эту должность на протяжении двух лет, вплоть до своего назначения заместителем директора по научной работе в 1961 г. Работая заместителем В. В. Закусова в течение 17 лет, Борис Иванович Любимов проявил себя не только как выдающийся ученый, но и как талантливый руководитель.

В 1973 г. Борис Иванович Любимов защитил докторскую диссертацию на тему “Особенности экспериментальной оценки психофармакологических средств”. В данной работе были проанализированы результаты исследований по оценке влияния психо-

тропных ЛС на условные рефлексы различной сложности (условно-оборонительный рефлекс избегания, быстро образующийся условно-оборонительный рефлекс, сложный положительно мотивированный рефлекс выбора). Кроме того, была выявлена корреляция между влиянием психотропных ЛС на условные рефлексы и другими видами центральной активности этих ЛС. Было оценено действие производных бензодиоксана, триметилбензойной и триметоксибензойной кислот, фенотиазина и лития оксибутирата на условные рефлексы. Показано, что между противосудорожным, гипотермическим, миорелаксирующим эффектами, а также тормозным влиянием на условные рефлексы параллелизма нет. По экспериментальным тестам оценена достоверная психофармакологическая активность ряда соединений — производных бензодиоксана, триметилбензойной и триметоксибензойной кислот. Высокая эффективность и достаточно благоприятный профиль безопасности производных фенотиазина позволяет их применять в качестве антипсихотических ЛС. Наиболее высокая активность выявлена у фторфеназина (флуофеназина), а фторфеназина-депо, за счет изменения химической структуры и применения в форме масляного раствора сохраняет свою психотропную активность от 17 до 45 дней после однократного введения. Кроме того, предложено использование лития оксибутирата в качестве оригинального антима-ниакального ЛС, применение которого возможно не только для купирования, но и для профилактики маниакальных состояний.

После выявления большого числа уродств новорожденных, возникших из-за применения во время беременности талидомида (“талидомидная катастрофа”), в 1960-е годы стала очевидной проблема формирования и разработка принципов и подходов к доклиническому исследованию токсичности ЛС. В 1973 г. в НИИ фармакологии по инициативе и непосредственном участии В. В. Закусова была создана лаборатория лекарственной токсикологии (с 1977 г. — отдел токсикоманий и лекарственной токсикологии). Заведующим лабораторией был избран Борис Иванович Любимов. Все создаваемые в НИИ фармакологии фармакологические вещества проходили доклинические исследования безопасности. Кроме тестов на острую и хроническую токсичность, осуществлялись исследования на наличие потенциального аллергического, иммуномодулирующего, эмбриотоксического, тератогенного, мутагенного и др. действий. Сотрудниками лаборатории был разработан ряд моделей патологических состояний для оценки безопасности ЛС, поскольку в условиях патологии токсичность может изменяться. Также проводилась оценка влияния фармакологических веществ на плод. С целью упорядочивания и приведению к единообразию методов оценки доклинической токсичности ЛС в стране, Борис Иванович Любимов принял участие в создании рекомендаций и указаний, утвержденных Минздравом СССР (после 1991 г. —

Российской Федерации), в частности, “Методические рекомендации по количественной оценке влияния препаратов на жизнеспособность тканей в условиях редуцированного кровообращения”, “Методические рекомендации по оценке аллергенных свойств фармакологических средств”, “Методические указания по доклиническому изучению безопасности новых фармакологических средств, полученным методом генетической инженерии”, “Методические рекомендации по исследованию канцерогенных свойств фармакологических и лекарственных средств”, “Методические рекомендации по исследованию аллергенных свойств фармакологических средств” и др. В 1984 г. была издана монография (в соавторстве) “Новые данные по фармакологии и клиническому применению солей лития”.

В 1980 г. Борису Ивановичу Любимову присвоено ученое звание “профессор”, а в 1992 г. он избран членом-корреспондентом РАМН. Кроме того, Борисом Ивановичем написаны статьи для Большой и Малой медицинских энциклопедий, в том числе “Фенилалкиламины”, “Скополамин”, “Психофармакология” и др. Борис Иванович был очень активным членом редакционной коллегии журнала “Фармакология и токсикология” (ныне — “Экспериментальная и клиническая фармакология”), практически определяя научное “лицо” лекарственной токсикологии. Авторы, публиковавшие свои работы в этом журнале в 60 – 90 гг. XX века, с благодарностью вспоминали его критику и дельные советы. Он являлся соавтором 10 авторских свидетельств на изобретения. Под руководством Бориса Ивановича Любимова было подготовлено 3 докторских и более 10 кандидатских диссертаций, посвященных преимущественно вопросам токсичности ЛС (“Экспериментальное изучение безвредности новых противопоалкогольных средств в условиях, моделирующих их клиническое применение”, А. Н. Яворский; “Фармакологическая регуляция реконструктивных и восстановительных операций, В. М. Шолохов; “Витаминная и коферментная регуляция биотрансформации, фармакологического эффекта и токсичности лекарственных средств”, А. А. Пентюк, и др.). Был избран членом Президиума Всесоюзного общества фармакологов. Борис Иванович также принимал участие в работе токсикологической и номенклатурной комиссиях

Фармакологического комитета и фармакологической комиссии Фармакопейного комитета. Являлся экспертом ВОЗ.

Умер Борис Иванович Любимов 2 октября 1999 г. в Москве. Похоронен на Ваганьковском кладбище, на участке семейного захоронения родителей его жены Эммы Карловны (урожденной Рикш), вместе с сыном Иваном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о значительном вкладе Бориса Ивановича Любимова в развитие фармакологии и лекарственной токсикологии. Он является выдающимся отечественным фармакологом, ставшим одним из основателей отечественной токсикологии ЛС. Один из наиболее ярких представителей НШ академика В. В. Закусова, бывший его “правой рукой” в течение почти 20 лет, работая в должности заместителя директора по научной работе НИИ фармакологии. Созданная и возглавляемая им в течение более 25 лет лаборатория (впоследствии — отдел) лекарственной токсикологии являлась одним из ключевых центров данного направления науки в стране.

Борис Иванович Любимов прожил насыщенную жизнь, в которой было место и выдающимся успехам, и личным трагедиям. По воспоминаниям его современников, Борис Иванович Любимов был надежным и верным другом, всегда сохранял оптимизм, был добр к людям. Борис Иванович был лишен чванства и зазнайства. Прошла четверть века с момента кончины Бориса Ивановича Любимова, но его вклад в развитие фармакологии и лекарственной токсикологии остается по-прежнему ярким, что привлекает новых исследователей к изучению научного наследия Бориса Ивановича.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. И. Любимов, *Дис. канд. мед. наук.*, Москва (1957).
2. Б. И. Любимов, *Дис. д-ра мед. наук.*, Москва (1973).
3. *Московская энциклопедия*, Том 1, *Лица Москвы*, Кн. 6: А-Я. Дополнения, Москва (2014).
4. F. J. Aid, *Jr. Hosp. Prog.*, **33**(10), 55 – 56 (1952).
5. B. N. Halpern, R. Ducrot, *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 361 (1946).

Поступила 20.06.24

DISTINGUISHED FIGURES OF V. V. ZAKUSOV SCIENTIFIC SCHOOL: BORIS IVANOVICH LYUBIMOV (1930–1999)

S. E. Mironov*, N. N. Krylov, V. P. Fisenko

Sechenov University, Moscow, 119991 Russia.

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

The article provides biographical data and information about the scientific activities of the outstanding pharmacologist and toxicologist, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor Boris Ivanovich Lyubimov. Key focuses of his research are analyzed. The main publications presented by the chapters of textbooks and original scientific articles that have made an invaluable contribution to domestic pharmacology and medical toxicology are considered.

Keywords: Boris Ivanovich Lyubimov; pharmacology; toxicology of drugs; scientific school of academician V.V. Zakusova; history of medicine.