

# Оценка нейротоксичности антрафурана – нового противоопухолевого препарата из класса антрацендионов

В.А. Полозкова<sup>1</sup>, М.И. Трещалин<sup>1</sup>, С.Г. Язерян<sup>1</sup>, А.Е. Щекотихин<sup>1,2</sup>, Э.Р. Переверзева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»; Россия, 119021 Москва, ул. Большая Пироговская, 11;

<sup>2</sup>«Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»; Россия, 125047 Москва, Миусская пл., 9

**Контакты:** Василиса Антоновна Полозкова [vasilisa2006@gmail.com](mailto:vasilisa2006@gmail.com)

**Введение.** Нейротоксичность – один из побочных эффектов антибиотиков антрациклинового ряда, выявленных при клиническом использовании. Хотя этот вид токсичности не является лимитирующим, он существенно влияет на качество жизни больных. Сходное с антрациклинами по структуре соединение антрафуран получено путем химического синтеза в Научно-исследовательском институте по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе. Оно проявило высокую активность в экспериментах на моделях перевиваемых опухолей мышей при пероральном введении. Соединение проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому ранее было проведено исследование его нейротоксичности в максимально переносимой дозе.

**Цель исследования** – экспериментальная оценка нейротоксичности антрафурана при пероральном применении в терапевтической дозе и при трехкратном ее превышении.

**Материалы и методы.** В эксперименте использованы самки беспородных крыс. Животных содержали в условиях, соответствующих ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Субстанцию антрафурана вводили однократно перорально в виде 1,2 % раствора в 5 % растворе глюкозы для инъекций в дозах 20 и 60 мг/кг. Двигательную и исследовательскую активность животных оценивали в установке «Открытое поле» через 4 ч, 1 сут и 1 мес после введения. Для выявления когнитивной дисфункции на 3–5-е сутки после введения препарата крыс обучали пищедобывательному навыку в Т-образном лабиринте.

**Результаты.** Введение препарата в терапевтической дозе (20 мг/кг) не вызвало отклонений в поведении животных в установке «Открытое поле» и не отражалось на способности к обучению в Т-образном лабиринте. В дозе, трехкратно превышающей терапевтическую (60 мг/кг), антрафуран снижал исследовательскую активность крыс в установке «Открытое поле» через 4 и 24 ч после введения и вызывал угнетение способности к обучению пищедобывательному навыку.

**Заключение.** Применение антрафурана в терапевтической дозе не вызывает выраженных нейротоксических реакций. Для дальнейшего продвижения препарата необходимо углубленное изучение влияния его субстанции и лекарственной формы на поведенческие реакции и когнитивные способности крыс.

**Ключевые слова:** антрафуран, «Открытое поле», Т-образный лабиринт, когнитивная дисфункция, крыса

**Для цитирования:** Полозкова В.А., Трещалин М.И., Язерян С.Г. и др. Оценка нейротоксичности антрафурана – нового противоопухолевого препарата из класса антрацендионов. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(2):48–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-2-48-55>

## Evaluation of neurotoxicity of anthrafuran, a new antitumor drug from the anthracenediones class

Vasilisa A. Polozkova<sup>1</sup>, Michael I. Treshchalin<sup>1</sup>, Sofiya G. Yazeryan<sup>1</sup>, Andrey E. Shchekotikhin<sup>1,2</sup>, Eleonora R. Pereverzeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gause Institute of New Antibiotics; 11 Bol'shaya Pirogovskaya St., 119021 Moscow, Russia;

<sup>2</sup>D.I. Mendeleev University of Chemical Technology; 9 Miusskaya pl., Moscow 125047, Russia

**Contacts:** Vasilisa Antonovna Polozkova [vasilisa2006@gmail.com](mailto:vasilisa2006@gmail.com)

**Background.** Neurotoxicity is a side effect of anthracycline antibiotics that has been identified during clinical use. While this type of toxicity may not be limiting, it can significantly affect the quality of life for patients. In the Gause Institute of New Antibiotics an antitumor compound called anthrafuran has developed, that is similar in structure to anthracyclines. This compound has shown high activity in experiments using mouse models of transplanted tumors when administered orally. Anthrafuran has the ability to penetrate the blood-brain barrier, so a study of its neurotoxicity was previously conducted at the maximum tolerated dose.

**Aim.** To experimentally evaluate the neurotoxicity of anthrafuran when it is administered orally at both a therapeutic dose and three times the therapeutic dose.

**Materials and methods.** Female Albino rats were used in the experiment. The animals were kept under conditions accordance to GOST 33044–2014 “Principles of good laboratory practice”. Anthrafuran substance was administered orally as a 1,2 % solution in 5 % glucose for injection at doses of 20 and 60 mg/kg once. Motor and research activity of the animals was evaluated in an Open Field test setting 4 hours, one day, and one month after administration. To detect cognitive dysfunction, rats were trained in a T-maze with food reward 3–5 days after drug administration.

**Results.** Administration of the drug at a therapeutic dose of 20 mg/kg did not cause any abnormal behavior in animals in the Open Field or affect the ability to learn in the T-maze. However, at a dose three times higher than the therapeutic dose (60 mg/kg), anthrafuran decreased the research activity of rats in the Open Field 4 and 24 hours after administration and inhibited the ability to acquire learning in T-maze.

**Conclusion.** The use of anthrafuran in a therapeutic dose did not cause pronounced neurotoxic reactions. In order to further promote the drug, it is necessary to conduct an in-depth study on the effect of the substance and dosage forms on the behavioral responses and cognitive abilities of rats.

**Keywords:** anthrafuran, Open Field, T-maze, cognitive dysfunction, rat

**For citation:** Polozkova V.A., Treshchalin M.I., Yazeryan S.G. et al. Evaluation of neurotoxicity of anthrafuran, a new antitumor drug from the anthracenediones class. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(2):48–55. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-2-48-55>

## Введение

Антрациклиновые антибиотики (доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон и др.) — высокоактивные противоопухолевые препараты, широко применяемые в клинической практике [1]. Побочным действием, лимитирующим их использование, является кардиотоксичность. В то же время для препаратов данной группы характерны нейротоксические реакции, которые активно исследуются в последние годы [2].

В настоящее время накопилось большое количество клинических наблюдений, доказывающих, что противоопухолевая химиотерапия оказывает негативное влияние на нервную систему. Это выражается в ухудшении когнитивных функций, в том числе памяти, внимания, обучаемости, что негативно сказывается на качестве жизни больных. Такие явления могут проявляться отсроченно у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии [3]. Особенно большое количество данных связано с лекарственным лечением рака молочной железы. Поскольку в клинике используется комбинированная терапия, нередко сложно определить, какой именно препарат вызвал когнитивную дисфункцию. Именно поэтому изучение данного явления и его механизмов в последние годы активно ведется на лабораторных животных [4].

Выраженный эффект когнитивной дисфункции характерен после применения доксорубина. Для данного препарата собран наибольший процент

клинических наблюдений за пациентами после химиотерапии. Особенно сильное влияние доксорубина оказывает на женщин [4].

В экспериментах на животных также наибольший массив полученных данных связан с применением доксорубина. Хотя данный препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), он оказывает опосредованное влияние на центральную нервную систему. Механизмы такого влияния чаще всего связывают с оксидативным стрессом, повышением уровня цитокинов и опосредованно вызванным нейровоспалением [3–5]. В морфологических исследованиях наиболее часто изучаемой структурой является гиппокамп, поскольку он напрямую связан с когнитивными функциями, а также участвует в нейрогенезе [5].

Схожим по структуре с доксорубином является митоксантрон, ингибитор топоизомеразы II. В отличие от доксорубина его нейротоксичность слабо изучена. Однако существуют и клинические, и экспериментальные данные, подтверждающие, что митоксантрон также вызывает эффект когнитивной дисфункции [6].

На базе антрахинона, входящего в формулу антрациклиновых антибиотиков, в том числе доксорубина, в лаборатории химической трансформации антибиотиков Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков (НИИНА) им. Г.Ф. Гаузе разработано и синтезировано новое

вещество — антрафуран (АФ), проявившее высокую противоопухолевую активность, в том числе при пероральном применении. Данное вещество по механизму действия является мультитаргетным ингибитором топоизомераз I и II [7–10]. Механизм действия АФ имеет сходство с таковым у митоксантрона. Фармакокинетические (неопубликованные данные) и токсикологические [11] данные свидетельствуют о том, что, в отличие от структурных предшественников, АФ проникает через ГЭБ. Этот факт послужил основанием для проведения пилотного эксперимента по оценке влияния однократного введения субстанции АФ в максимально переносимой дозе (160 мг/кг) на двигательную и исследовательскую активность крыс в установке «Открытое поле». Обнаружено, что спустя 4 ч после введения — в момент максимального накопления АФ в головном мозге — у крыс достоверно снижались показатели двигательной (пройденное расстояние, средняя скорость) и исследовательской (количество контактов с норками, стоек, эпизодов груминга) активности в установке «Открытое поле» по сравнению с контролем. Через 24 ч после введения у крыс той же группы данные показатели возрастали, что свидетельствовало об обратимости эффекта [12]. Вместе с тем исследование нейротоксичности АФ при применении в терапевтических дозах (ТД) еще не проводили.

**Цель настоящего исследования** — оценка влияния АФ при применении в ТД на двигательную и исследовательскую активность крыс в установке «Открытое поле» и на их способность к обучению пищедобывательному навыку в Т-образном лабиринте.

### Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [13], согласно действующим в Российской Федерации Правилам лабораторной практики<sup>1</sup>, а также согласно Межгосударственному стандарту (ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»<sup>2</sup>). Работа соответствует этическим нормам обращения с животными, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [14]. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИНА им. Г.Ф. Гаузе (протокол № 1 от 22.01.2024).

В работе использованы беспородные крысы-самки массой тела 180–200 г. После 2-недельного каран-

тина животные разделены на 3 группы по 10 голов в каждой. Субстанцию АФ вводили в дозах 20 мг/кг (соответствует 1 ТД для крыс) и 60 мг/кг (3 ТД). ТД для крыс получали путем пересчета с соответствующей дозы для мышей через коэффициент поверхности тела [15]. АФ растворяли в 5 % растворе глюкозы для инъекций, медленно нагревали на ультразвуковой бане («Сапфир», Россия) при температуре 50 °С в течение 5 мин и в виде 1,2 % раствора однократно вводили в желудок при помощи шприца со специальным металлическим зондом. Приготовление раствора осуществляли непосредственно перед введением. Контрольным животным вводили 5 % раствор глюкозы для инъекций в объеме 0,5 мл на 200 г массы тела. На протяжении эксперимента следили за состоянием и поведением животных.

Тестирование в установке «Открытое поле» (НПК «Открытая наука») [16, 17] осуществляли при помощи программы EthoVision 8.5 (Noldus Information Technology). Круглая установка (диаметр — 96 см, высота стен — 41 см) изготовлена из серого поливинилхлорида и имела 13 отверстий-«норок» диаметром 2 см. Тестирование проводили через 4 ч, 1 и 30 сут после введения препарата либо растворителя. Длительность тестирования составляла 5 мин. За час до начала опыта крыс приносили в экспериментальную комнату для привыкания к обстановке. В автоматическом режиме регистрировали следующие параметры: пройденное расстояние (см), среднюю скорость (см/с), двигательную активность в центральной и периферической зонах. В полуавтоматическом режиме фиксировали количество эпизодов груминга, вертикальных стоек, контактов с отверстиями-«норками».

Обучение в Т-образном лабиринте (НПК «Открытая наука», Россия) проводили по стандартной методике [18, 19]. Лабиринт изготовлен из серого АБС-пластика. Длина центрального рукава — 50 см, боковых — 55 см, высота стенок — 32 см. Использованный в эксперименте лабиринт дополнительно имел 2 полукруглых рукава, соединяющих концы боковых рукавов со стартовым отсеком. Это позволяло бесконтактно перемещать крысу на стартовую и, таким образом, избегать дополнительного стресса для животного. За 1 сут до начала эксперимента проводили приучение крыс к установке и пищевому подкреплению (очищенные необжаренные семена подсолнечника) в течение 15 мин. После этого у крыс забирали корм. Животных обучали в течение 3 дней, по 10 попыток в день. Длительность одной попытки составляла 2 мин. Если в течение 2 мин крыса находила

<sup>1</sup>Правила надлежащей лабораторной практики. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71366108/?ysclid=mb1mnp0en240645800>.

<sup>2</sup>Принципы надлежащей лабораторной практики: ГОСТ 33044–2014. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200115791?ysclid=mb84c2y sbm998249421>.

пищевое подкрепление, фиксировали правильное решение и продолжительность латентного периода. При пробежке крысы к пустой кормушке фиксировали неправильное решение и латентный период. По истечении 2 мин, если животное не подошло ни к одной кормушке, крысу направляли на стартовую позицию для следующей попытки.

Индекс рабочей памяти рассчитывали как процентное отношение числа правильных решений к общему числу попыток [20]. Анализировали также динамику изменения латентного периода правильных решений [21].

Для всех данных подсчитаны среднее значение и стандартная ошибка. Для определения достоверности межгрупповых различий данные проанализированы с применением t-теста Стьюдента. Статистический анализ проведен посредством программы Microsoft Excel 2010. Различия определялись как достоверные при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### «Открытое поле»

При анализе показателей двигательной активности крыс при первом тестировании в установке «Открытое поле» достоверных различий не выявлено, несмотря на уменьшение пройденного расстояния и средней скорости у животных, получавших АФ в дозе 60 мг/кг, по сравнению с контролем (рис. 1). Спустя 1 сут и 1 мес после введения препарата двигательная активность в установке «Открытое поле» снижалась у крыс всех групп, что свидетельствует о запоминании ими экспериментальной установки.

При 3-кратном превышении ТД спустя 4 ч после введения АФ происходило достоверное ослабление исследовательской активности крыс по сравнению с контролем, о чем свидетельствовало количество эпизодов груминга, стоек (рис. 2) и контактов с отверстиями-«норками» (недостоверно). Введение АФ в ТД не вызывало достоверных изменений в иссле-

довательской активности крыс в установке «Открытое поле». Через 24 ч после введения субстанции препарата в высокой дозе об ослаблении исследовательской активности можно было судить по достоверному уменьшению числа контактов с норками и эпизодов груминга по сравнению с контролем. Спустя месяц отличия от контроля по данным параметрам отсутствовали.

Таким образом, введение АФ в дозе, трехкратно превышающей терапевтическую, вызывало снижение исследовательской активности крыс в установке «Открытое поле».

Применение АФ в дозе 20 мг/кг не оказывает влияния на двигательную и исследовательскую активность крыс в установке «Открытое поле». Трехкратное превышение ТД препарата вызывает достоверное снижение исследовательской, но не двигательной активности животных.

### Т-образный лабиринт

Т-образный лабиринт является универсальным и легко реализуемым тестом для оценки влияния различных препаратов на память и способность к обучению.

Индекс рабочей памяти крыс, получавших АФ в дозе 60 мг/кг, был достоверно ниже по сравнению с контролем (рис. 3). При дозе АФ 20 мг/кг достоверных отличий от контроля не выявлено.

Латентный период правильных решений был выше у группы, получавшей высокую дозу препарата (рис. 4). Стоит отметить, что данный показатель изменялся неравномерно.

Таким образом, крысы, получившие АФ в ТД, решают задачу пищедобывательного навыка в Т-образном лабиринте, как и контрольные животные. В то же время при 3-кратном превышении ТД крысы перестают решать задачу, из чего следует, что в высоких дозах препарат влияет на способность крыс к обучению.

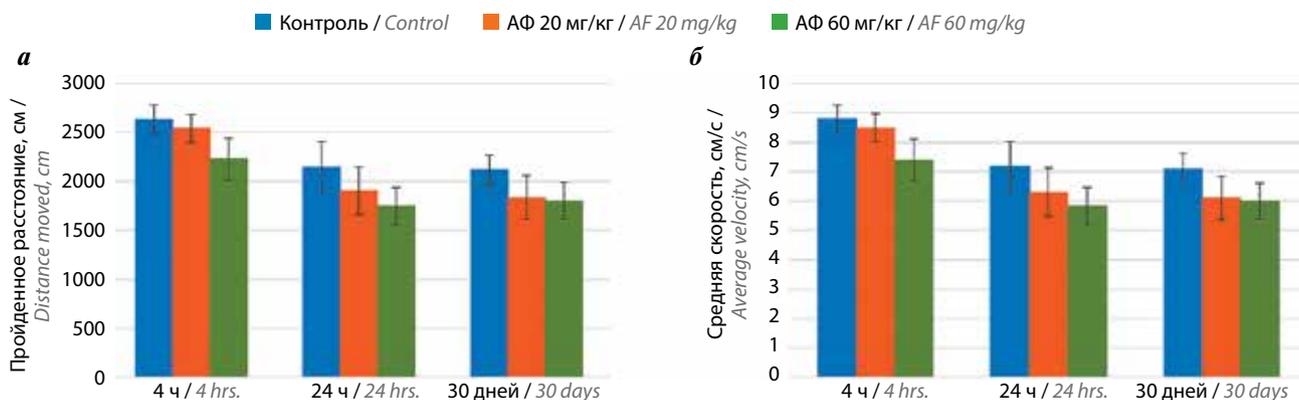
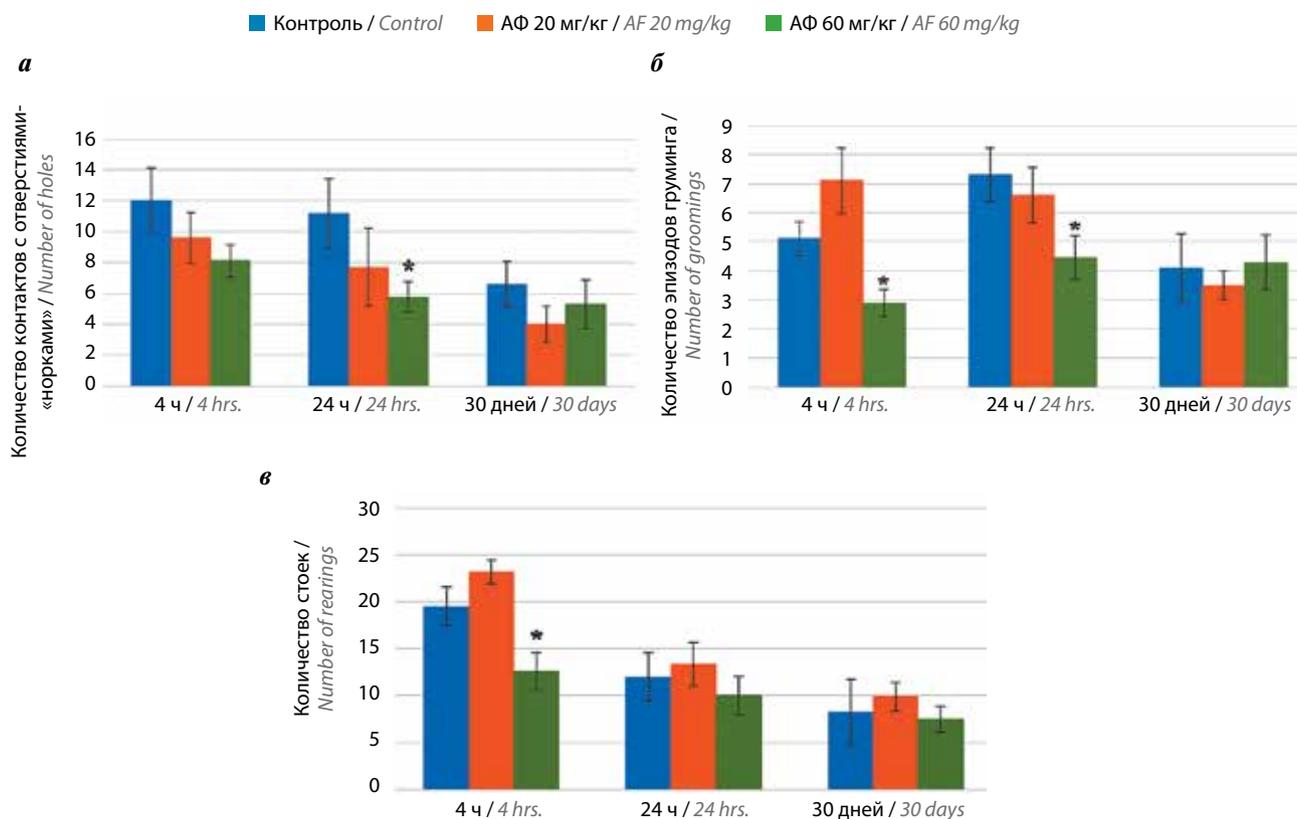


Рис. 1. Двигательная активность крыс в установке «Открытое поле» после введения антрафурана (АФ): а – пройденное расстояние; б – средняя скорость

Fig. 1. Motor activity of rats in the Open Field test after anthrafuran (AF) administration: а – distance moved; б – average velocity



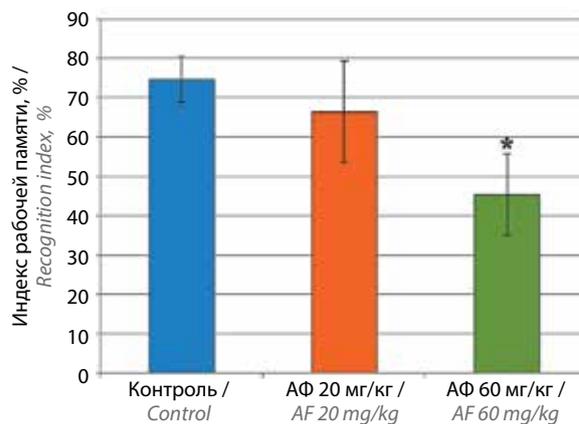
**Рис. 2.** Исследовательская активность крыс в установке «Открытое поле» после введения антрафурана (АФ): а – количество контактов с отверстиями-«норками»; б – количество эпизодов груминга; в – количество стоек; \* $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем

**Fig. 2.** Research activity of rats in the Open Field test after anthrafuran (AF) administration: а – number of holes; б – number of groomings; в – number of rearing; \* $p \leq 0,05$  compared to control

## Обсуждение

Изменение активности крыс в установке «Открытое поле» происходит после введения различных противоопухолевых препаратов. Данный параметр может изменяться в зависимости от дозы и режима применения лекарств. Так, по данным С. V. Cardoso и соавт., внутрибрюшинное введение доксорубина в еженедельной дозе 2,5 мг/кг в течение 4 нед не вызывает различий в параметрах на установке «Открытое поле» у крыс [22]. Вместе с тем в работе N. Okudan и соавт. показано, что внутрибрюшинное введение доксорубина в течение 2 нед в еженедельной дозе 4 мг/кг приводит к достоверному снижению двигательной активности животных в установке «Открытое поле» [23]. В целом исследователи расходятся во мнении по поводу влияния доксорубина на параметры теста «Открытое поле» у крыс [5].

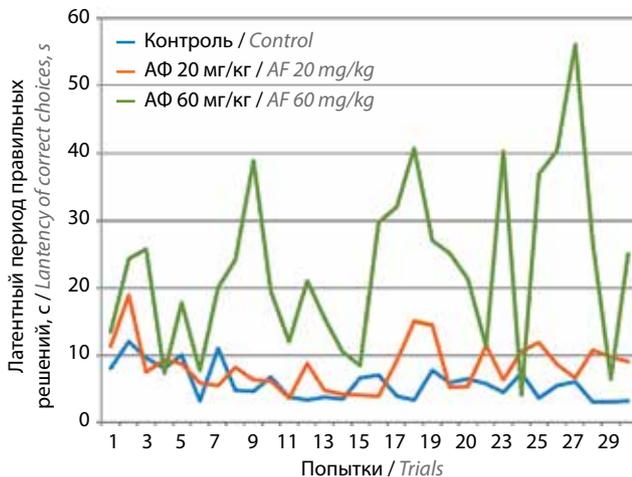
Что касается АФ, по данным, полученным нами ранее, однократного введения субстанции АФ в максимально переносимой дозе 160 мг/кг достаточно для снижения двигательной и исследовательской активности крыс в установке «Открытое поле», что регистрируется уже спустя 4 ч [12]. В данном исследовании 3-кратное превышение ТД АФ вызывало



**Рис. 3.** Индекс рабочей памяти (%) крыс в Т-образном лабиринте после введения антрафурана (АФ); \* $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем

**Fig. 3.** Recognition index of rats in the T-maze after anthrafuran (AF) administration; \* $p \leq 0,05$  compared to control

достоверное снижение исследовательской активности крыс в установке «Открытое поле» по количеству стоек и эпизодов груминга. Изучение механизмов вертикальной активности крыс в установке «Открытое поле» показало, что стойки напрямую связаны со снижением активности Na/K-АТФазы в гиппокампе [24].



**Рис. 4.** Латентный период правильных решений в Т-образном лабиринте у крыс, получавших антрафуран (АФ)

**Fig. 4.** Latency of correct choices of rats in T-maze after anthrafuran (AF) administration

Другими авторами было обнаружено, что после введения противоопухолевых препаратов активность данного фермента в тканях мозга снижается [25]. Можно предположить, что проявление нейротоксических свойств АФ, которое выражается в достоверном снижении количества стоек в группе животных, получавшей препарат в дозе 60 мг/кг, также связано с воздействием на гиппокамп. Это в нашем эксперименте подтверждается проявлением признаков когнитивной дисфункции в виде снижения обучаемости в Т-образном лабиринте.

Поскольку достоверных различий по двигательной активности в установке «Открытое поле» не обнаружено, потеря способности к обучению в Т-образном лабиринте связана, по всей видимости, с непониманием животными задачи после введения препарата, т. е. непосредственно с когнитивными на-

выками. Повреждающее действие на обучаемость, а также кратко- и долговременную память является характерным наблюдением в экспериментах на животных после введения 5-фторурацила, метотрексата, цисплатина [4, 26]. При однократном внутривенном введении доксорубина в дозе 8 мг/кг (эквивалентной ТД для человека, пересчитанной на крыс) у крыс нарушались способности к обучению и повреждалась память [27].

Ряд исследователей предполагают, что механизмы когнитивной дисфункции при применении антрациклинов имеют общую почву с механизмами кардиотоксичности данных препаратов [28]. Нейротоксичность при применении и доксорубина, и митоксантрона носит опосредованный характер вследствие их неспособности проникать через ГЭБ. При этом АФ проникает через ГЭБ, не вызывая повреждения мозга при применении в ТД [11]. По-видимому, механизмы влияния АФ на центральную нервную систему отличаются от других препаратов антрациклинового ряда и требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

Введение субстанции АФ в дозе 60 мг/кг, соответствующей ЗТД, снижает исследовательскую активность крыс в установке «Открытое поле» и угнетает их способность к обучению навыку нахождения пищи в Т-образном лабиринте. В то же время введение субстанции в дозе 20 мг/кг подобных эффектов не оказывает.

Таким образом, несмотря на способность АФ проникать через ГЭБ, при применении в терапевтической дозе он не вызывает тяжелых нейротоксических эффектов. Это делает возможными дальнейшие исследования субстанции АФ и указывает на перспективность изучения его лекарственной формы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mattioli R., Ileri A., Colotti B. et al. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: activity, chemoresistance and its overcoming. *Mol Aspects Med* 2023;93:101205. DOI: 10.1016/j.mam.2023.101205
- Was H., Borkowska A., Bagues A. et al. Mechanisms of chemotherapy-induced neurotoxicity. *Front Pharmacol* 2022;13:750507. DOI: 10.3389/fphar.2022.750507
- Pellacani C., Eleftheriou G. Neurotoxicity of antineoplastic drugs: Mechanisms, susceptibility, and neuroprotective strategies. *Adv Med Sci* 2020;65(2):265–85. DOI: 10.1016/j.advms.2020.04.001
- Dias-Carvalho A., Ferreira M., Ferreira R. et al. Four decades of chemotherapy-induced cognitive dysfunction: comprehensive review of clinical, animal and in vitro studies, and insights of key initiating events. *Arch Toxicol* 2022;96(1):11–78. DOI: 10.1007/s00204-021-03171-4
- El-Agamy S.E., Abdel-Aziz A.K., Esmat A., Azab S.S. Chemotherapy and cognition: comprehensive review on doxorubicin-induced chemobrain. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84(1):1–14. DOI: 10.1007/s00280-019-03827-0
- Dias-Carvalho A., Ferreira M., Reis-Mendes A. et al. Chemobrain: mitoxantrone-induced oxidative stress, apoptotic and autophagic neuronal death in adult CD-1 mice. *Arch Toxicol* 2022;96(6):1767–82. DOI: 10.1007/s00204-022-03261-x
- Shchekotikhin A.E., Luzikov Y.N., Preobrazhenskaya M.N. et al. 3-aminomethyl derivatives of 4,11-dihydroxynaphtho[2,3-f]-indole-5,10-dione for circumvention of anticancer drug resistance. *Bioorg Med Chem* 2005;13(6):2285–91. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.12.044
- Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G. et al. Synthesis and evaluation of new antitumor

- 3-aminomethyl-4,11-dihydroxynaphtho[2,3-f]indole-5,10-diones. *Eur J Med Chem* 2014;86:797–805. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.09.021
9. Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Tsvetkov V.B. et al. Discovery of antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: Optimization of synthesis and evaluation of antitumor properties. *Eur J Med Chem* 2016;112:114–29. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.050
  10. Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N. et al. Development and pharmaceutical evaluation of the anticancer Anthrafuran/Cavitron complex, a prototypic parenteral drug formulation. *Eur J Pharm Sci* 2017;109:631–7. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.09.025
  11. Трещалин М.И., Трещалин И.Д., Голибродо В.А. и др. Экспериментальная оценка токсических свойств ЛХТА-2034 при пероральном применении. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(3):81–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-3-81-88  
Treshalina M.I., Treschalin I.D., Golibrodo V.A. et al. Experimental evaluation of toxic properties of LHTA-2034 by the oral route of administration. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(3):81–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-3-81-88
  12. Голибродо В.А., Трещалин И.Д., Щекотихин А.Е., Переверзева Э.Р. Нейротоксические свойства противоопухолевого препарата антрафурана. *Российский биотерапевтический журнал* 2019;18(1):75–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-75-79  
Golibrodo V.A., Treschalin I.D., Shchekotikhin A.E., Pereverzeva E.R. Neurotoxic properties of new antitumor agent anthrafuran. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2019;18(1):75–9 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-75-79
  13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М., 2012. Guidelines for Preclinical Studies of Drugs. Ed. by A.N. Mironov. Moscow, 2012. (In Russ.).
  14. Council of Europe. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. ETS 1986:123.
  15. Freireich E.J., Gehan E.A., Rall D.P. et al. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(4):219–44.
  16. Moser V.C. Functional assays for neurotoxicity testing. *Toxicol Pathol* 2011;39(1):36–45. DOI: 10.1177/0192623310385255
  17. Harry G.J., McBride S., Witchev S.K. et al. Roadbumps at the Crossroads of Integrating Behavioral and In Vitro Approaches for Neurotoxicity Assessment. *Front Toxicol* 2022;4:812863. DOI: 10.3389/ftox.2022.812863
  18. Deacon R.M.J., Rawlins J.N.P. T-maze alternation in the rodent. *Nat Protoc* 2006;1(1):7–12. DOI: 10.1038/nprot.2006.2
  19. Deacon R.M.J. Appetitive position discrimination in the T-maze. *Nat Protoc* 2006;1(1):13–5. DOI: 10.1038/nprot.2006.3
  20. Zlatanova H.I., Georgieva-Kotetarova M.T., Vilmosh N.B. et al. Evaluation of the Effect of Cariprazine on Memory and Cognition in Experimental Rodent Models. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(22):14748. DOI: 10.3390/ijerph192214748
  21. Hussein A.M., Bezu M., Korz V. Evaluating Working Memory on a T-maze in Male Rats. *Bio Protoc* 2018;8(14):e2930. DOI: 10.21769/BioProtoc.2930
  22. Cardoso C.V., de Barros M.P., Bachi A.L.L. et al. Chemobrain in rats: Behavioral, morphological, oxidative and inflammatory effects of doxorubicin administration. *Behav Brain Res* 2020;378:112233. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112233
  23. Okudan N., Belviranlı M., Sezer T. Potential Protective Effect of Coenzyme Q10 on Doxorubicin-Induced Neurotoxicity and Behavioral Disturbances in Rats. *Neurochem Res* 2022;47(5):1280–9. DOI: 10.1007/s11064-021-03522-8
  24. Alves R., de Carvalho J.D.B., Benedito M.A.C. High and low rearing subgroups of rats selected in the open field differ in the activity of K<sup>+</sup>-stimulated p-nitrophenylphosphatase in the hippocampus. *Brain Res* 2005;1058(1–2):178–82. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.08.005
  25. Chiranth M., Rao G.M., Pandey R. et al. Ameliorating effect of whey preparation on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase and oxidative stress in chemotherapy induced rat model for brain toxicity. *Biomedicine* 2019;39(3):405–9.
  26. Khadrawy Y.A., El-Gizawy M.M., Sorour S.M. et al. Effect of curcumin nanoparticles on the cisplatin-induced neurotoxicity in rat. *Drug Chem Toxicol* 2019;42(2):194–202. DOI: 10.1080/01480545.2018.1504058
  27. Liedke P.E.R., Reolon G.K., Kilpp B. et al. Systemic administration of doxorubicin impairs aversively motivated memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;94(2):239–43. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.09.001
  28. Maurer G.S., Clayton Z.S. Anthracycline chemotherapy, vascular dysfunction and cognitive impairment: burgeoning topics and future directions. *Future Cardiol* 2023;19(11):547–66. DOI: 10.2217/fca-2022-0086

#### Вклад авторов

В.А. Полозкова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

М.И. Трещалин, С.Г. Язерян: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.Е. Щекотихин: разработка дизайна исследования;

Э.Р. Переверзева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

#### Author's contributions

V.A. Polozkova: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

M.I. Treshchalin, S.G. Yazeryan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

A.E. Shchekotikhin: research design development;

E.R. Pereverzeva: research design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.А. Полозкова / V.A. Polozkova: <https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

М.И. Трещалин / M.I. Treshchalin: <https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>

С.Г. Язерян / S.G. Yazeryan: <https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

А.Е. Шекотихин / A.E. Shchekotikhin: <https://orcid.org/0000-0002-6595-0811>

Э.Р. Переверзева / E.R. Pereverzeva: <https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Исследование механизмов резистентности и фармакологического действия антибактериальных и противоопухолевых препаратов».

**Funding.** The work was conducted within the framework of the state project “Research of the mechanisms of resistance and the pharmacological action of antibacterial and anticancer drugs”.

**Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», протокол исследования № 2-2024 от 22.01.2024.

**Conformity of the principles of bioethics.** The study was conducted in accordance with European Convention on the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. This study was evaluated and approved by the local ethical committee of the Gause Institute of New Antibiotics (Protocol No. 2-2024 dated 22.01.2024).

Статья поступила: 23.02.2025. Принята к публикации: 13.05.2025. Опубликована онлайн: 27.06.2025.

Article submitted: 23.02.2025. Accepted for publication: 13.05.2025. Published online: 27.06.2025.