

*На правах рукописи*

ИВАНОВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

**ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ  
И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА**

**14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа 2012

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук  
**Никитина Ирина Леонидовна**

**Официальные оппоненты:**

Профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор  
**Юшков Владимир Викторович**

Ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», доктор медицинских наук, профессор  
**Мышкин Владимир Александрович**

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится "18" апреля 2012 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной медицинской библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000 РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 96/98, корп. 7

Автореферат разослан "17" марта 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Г.Х. Мирсаева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Несмотря на бурное развитие психофармакологии, одной из ее основных проблем остается проблема терапии депрессий, что связано с неуклонным повышением удельного веса депрессивных расстройств (Olesen J., 2003). Распространенность депрессий в различных странах колеблется от 8 до 12% (Краснова В.Н., 2006), а риск развития большого депрессивного эпизода составляет 15-20%. У женщин униполярная депрессия встречается чаще, чем у мужчин, причем, более чем у 75% заболевших наблюдаются рецидивы (Accortt E.E., 2008; Parker G., 2010; Young E., 2010; Scott K.M., 2011). Кроме того, депрессия является ведущей причиной самоубийств (Goodwin F.K., 1990). Депрессивные расстройства связаны и с высокими экономическими затратами, а к 2030 г. по прогнозам ВОЗ они займут лидирующую позицию при учете бремени заболеваний (преждевременная смерть + инвалидизация) (ВОЗ, 2008).

В лечении депрессий одно из важных мест отводят фармакотерапии. В мире уже создано более 100 антидепрессантов с различными особенностями фармакологического и клинического спектра. Однако это не решило главной проблемы лекарственной терапии депрессий: по основному, психотропному эффекту, новые препараты не превосходят классические трициклические антидепрессанты, синтезированные более 60 лет назад, или даже уступают им. Кроме того, новые поколения антидепрессантов обладают и целым рядом серьезных недостатков: выраженным латентным периодом действия (до 4 - 6 недель), наличием нежелательных фармакологических реакций, возможным увеличением риска суицида и высокой стоимостью (Moncrieff J., 2005; Robinson R.L., 2006; Barbui C.E., 2009; Tandt H.K., 2009; Serretti A., 2010; Машковский М. Д., 2010). Преувеличена и эффективность фармакотерапии эпизодов большой депрессии: по последним данным стойкой ремиссии достигают только 10 - 26% пациентов, прошедших курсовое лечение антидепрессантами в стандартной дозировке (Pigott H.E., 2010; Thase M.E., 2011). Все это обосновывает актуальность поиска новых эффективных быстродействующих и безопасных антидепрессантов.

На протяжении ряда лет на кафедре фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ (зав. каф. проф. Алехин Е.К.) проводятся исследования по изучению нейротропной активности оригинальных производных тиазанзамещенных гетероциклических соединений<sup>1</sup>. На лабораторных животных исследовано более 200 субстанций, среди которых найдены перспективные 3-замещенные тиазан-1,1-диоксиды, характеризующиеся выраженными антидепрессивными свойствами – 3-метокситиазан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфенокс)тиазан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н40) и 3-

---

<sup>1</sup> вещества синтезированы на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ (зав. кафедрой д.фарм.н., профессор Халиуллин Ф.А.) под руководством д.фарм.н. Клен Е.Э.

фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н69) (Габидуллин Р.А., 2009).

Однако биологическая активность тиетанов, 4-х членных гетероциклических соединений, содержащих атом серы, мало изучена. В литературе встречаются лишь разрозненные сведения об их противовоспалительной, седативной, анальгетической, антипрогестероновой, противовирусной и противоопухолевой активности (Dittmer D.C., 1985; Bellus D., 2007). Кроме того, в мире пока не создано ни одного лекарственного препарата, содержащего тиетановый цикл, но интерес к этому классу соединений неуклонно растет.

Поэтому представляется перспективным дальнейшее доклиническое исследование психотропной активности производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) и изучение механизма их действия.

**Целью исследования** является изучение антидепрессивной активности и профиля взаимодействия с основными нейромедиаторными системами мозга 3-х новых производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида, а также обоснование возможности создания на базе этих соединений новых антидепрессивных средств.

**Задачи исследования:**

1. Изучить диапазон действующих доз 3 производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69), а также сопоставить эффективность эквивалентных доз соединений и препарата сравнения в тесте принудительного плавания и подвешивания за хвост при однократном введении.

2. В сравнительном аспекте изучить антидепрессивную активность производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) в тесте принудительного плавания и подвешивания за хвост при однократном и курсовом (двухнедельном) введении.

3. Исследовать спектр психотропных эффектов производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) (психостимулирующего/седативного, анксиолитического, анальгетического, противосудорожного).

4. Определить вероятные нейрохимические механизмы антидепрессивного действия производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) с помощью фармакологических методов анализа взаимодействия с основными нейромедиаторными системами мозга.

5. Провести сравнительное исследование антидепрессивной активности молекулы-лидера, отобранной по результатам выполненных экспериментов, и флуоксетина на модели депрессии («хронический мягкий стресс»).

**Научная новизна исследования.**

Впервые выявлена и охарактеризована антидепрессивная активность трех новых производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида: 3-метокситиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфенокси)-тиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н40), и 3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н69), изучен спектр психотропных эффектов (психостимулирующий/седативный, анксиолитический, анальгетический, противосудорожный) соединений.

Впервые с помощью тестов нейрофармакологического взаимодействия

определен возможный механизм антидепрессивного действия производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69).

Впервые доказана эффективность молекулы-лидера 3-метокситиаган-1,1-диоксида (Н14) на модели депрессии, характеризующейся самой высокой конструктивной, наглядной и предиктивной валидностью (модель «хронический мягкий стресс»).

Научная новизна исследования подтверждена Патентом РФ на изобретение № 2424799.

#### **Научно-практическая значимость.**

Найдено новое низкотоксичное производное 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида – Н14 (3-метокситиаган-1,1-диоксид), проявляющее высокую антидепрессивную активность на модели депрессии «хронический мягкий стресс». Антидепрессивный эффект Н14 сравним с эффектом флуоксетина по влиянию на ангедонию и дефицит массы тела и отличается способностью корректировать дефицит самоухода.

Фармакологический профиль действия Н14 характеризуется отсутствием анксиогенного, седативного действия и выраженным анальгетическим эффектом. Н14 существенно превосходит флуоксетин и трициклические антидепрессанты по профилю безопасности. Экспериментально обоснована целесообразность дальнейшего проведения доклинических исследований Н14 с целью создания на его базе эффективного и безопасного лекарственного средства для лечения депрессий.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Производные 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида: 3-метокситиаган-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфенокс)тиаган-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н40), и 3-фенилсульфонилтиаган-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н69) – низкотоксичные соединения с выраженным антидепрессивным эффектом, проявляющимся в широком диапазоне доз, превосходящие флуоксетин по профилю безопасности.

2. Производные 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида (Н14, Н40 и Н69) в минимально эффективной антидепрессивной дозе не проявляют психостимулирующей, анксиогенной, седативной активности и характеризуются особенностями психотропного действия: Н14 вызывает анальгетический эффект, Н69 – слабое просудорожное действие, а Н40 - незначительный альгогенный эффект.

3. Механизм антидепрессивного действия производных 3-замещенного тиаган-1,1- диоксида (Н14, Н40, Н69), вероятно, связан с влиянием на моноаминергические (адренергические, дофаминергические, и возможно, серотонинергические), а для Н69 – ГАМК-ергические структуры мозга, но не на активность моноаминоксидазы.

4. 3-Метокситиаган-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), оказывая антидепрессивный эффект, нивелирует отрицательные последствия «хронического мягкого стресса». Антидепрессивный эффект Н14 сравним с эффектом флуоксетина по влиянию на ангедонию и дефицит массы тела и отлича-

ется способностью корректировать дефицит самоухода.

5. Среди изученных производных 3-замещенного титан-1,1- диоксида выявлена молекула - лидер - 3-метоксититан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), характеризующаяся наиболее выраженным антидепрессивным эффектом и рекомендуемая для дальнейшего углубленного доклинического изучения с целью создания на ее базе нового антидепрессанта («first in class»).

#### **Внедрение результатов в практику.**

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии и кафедры фармакологии № 2 ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, а также в научно-исследовательскую работу кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

#### **Апробация работы.**

Основные положения диссертации доложены на VI Всероссийском научном семинаре с молодежной научной школой «Химия и медицина» (Уфа, 2007), на международной конференции по медицинской химии «Drug Discovery and Selection» (Lille, France, 2007), на XV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008), на ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009), на XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010), на II Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии» (Волгоград, 2010), на научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Крым, 2011), на совместном заседании кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии и кафедры фармакологии № 2 ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ 6 марта 2012 года.

#### **Личное участие автора.**

Проведение экспериментов, обработка и интерпретация экспериментальных данных, а также подготовка к публикации основных результатов исследования по диссертационной работе и их апробация выполнялись лично автором или при его непосредственном участии.

#### **Связь с планами научно-исследовательских работ.**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств». Номер государственной регистрации 01200702369.

### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 26 работ, из них - 5 в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, и получен 1 патент на изобретение.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы. Содержит 17 таблиц и 22 рисунка. Библиографический указатель включает 28 отечественных и 221 зарубежных источника литературы.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Эксперименты выполнены на 1200 белых неинбредных мышах самцах массой 18 – 22 г, полученных из питомника филиала ФГУП "НПО "Микроген" МЗ РФ - "Иммунопрепарат", г. Уфа. Животные содержались в стандартных условиях вивария преимущественно при естественном световом режиме (при проведении процедуры «хронический мягкий стресс» - 12 часовой цикл «день - ночь» 8:00-20:00) на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92, 1994) при свободном доступе к воде и пище. Исследования выполнены с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (Strasbourg, 1998), а также Приказа МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики РФ».

В работе изучены антидепрессивные свойства 3-х оригинальных производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69), синтезированных на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России под руководством д.фарм.н. профессора Ф.А. Халиуллина (Уфа, Россия)<sup>2</sup>, лабораторные шифры, структурные формулы и химические названия которых представлены в табл. 1.

Исследуемые вещества суспендировали в изотоническом растворе хлорида натрия с Твин-80 и вводили внутривенно (в/б). Животные контрольных групп получали эквивалентные количества 0,9% раствора хлорида натрия с Твин-80.

На разных этапах исследования в качестве препаратов сравнения использовали флуоксетин 10 мг/кг (Апо-Флуоксетин, капсулы 0,02, «Апотекс-Инк», Россия), имипрамин 10 мг/кг или 30 мг/кг (Мелипрамин, раствор для инъекций 1,25% - 2 мл, «Эгис», Венгрия) моклобемид 40 мг/кг (Аурорикс, таблетки 0,15, «Roche», Швейцария), диазепам 0,5 мг/кг (Релиум, раствор для

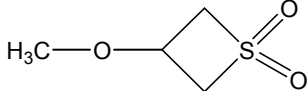
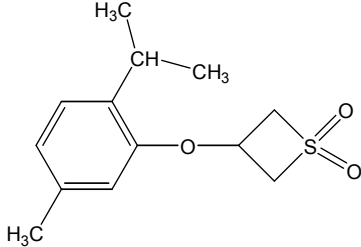
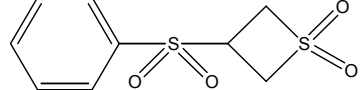
---

<sup>2</sup> Выражаем искреннюю благодарность зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития РФ, д. фарм.н., профессору Халиуллину Ф.А., д.фарм.н. Клен Е.Э, предоставившим новые производные тиадан 1,1-диоксида для исследования.

инъекций 0,5% -2мл «Polfa», Польша), мirtазапин 10 мг/кг (Ремерон, таблетки 0,03, «Organon», Нидерланды), amitриптилин 10 мг/кг (амитриптилин, раствор для инъекций 1% - 2 мл, «Российский эндокринный завод», Россия).

В тестах нейрофармакологического взаимодействия использовали: резерпин (2,5 мг/кг; «Acros Organics», Бельгия), апоморфин (10 мг/кг; «Acros

**Таблица 1 – Структурные формулы изученных в работе 3-замещенных производных тиетан-1,1-диоксида**

№	Лабораторный шифр	Структурная формула	Брутто-формула	Химическое название
1	H14		C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S	3-метокситиетан-1,1-диоксид
2	H40		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> S	3-(2-изопропокси-5-метилфенокси) тиетан-1,1-диоксид
3	H69		C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S 2	3-фенилсульфонил тиетан-1,1-диоксид

Organics», Бельгия), 5-ОТФ (50 и 300 мг/кг; «Acros Organics», Бельгия), L-Дофа (140 мг/кг; «Acros Organics», Бельгия), ареколин (15 мг/кг; «Acros Organics», Бельгия), галоперидол (3,5 мг/кг; галоперидол, раствор для инъекций 0,5% -1 мл, «Gedeon Richter», Венгрия), клонидин (0,3 мг/кг; клофелин, глазные капли, 0,5% - 1,3 мл, «Российский эндокринный завод», Россия). Для моделирования хемоиндуцированных судорог использовали коразол (80 мг/кг; «Sigma-Aldrich», США) и пикротоксин (6 мг/кг; «Acros Organics», Бельгия).

На *первом этапе* исследования изучен диапазон действующих доз 3 производных 3-замещенного тиетан- 1,1-диоксида (H14, H40, H69), а также сопоставлена эффективность эквимолярных доз соединений и препарата сравнения в тесте принудительного плавания (FST) (Porsolt R.D., 1977) в модификации (Батурин В.А., 1988) и подвешивания за хвост (TST) (Steru L., 1985) при однократном внутрибрюшинном (в/б) введении. Все последующие исследования проводились с использованием минимальных эффективных доз, вызывающих антидепрессивный эффект (2 мг/кг для H14 и H40; 0,6 мг/кг для H69). В тех же тестах изучена антидепрессивная активность при курсовом (двухнедельном) введении H14, H40 и H69.

Острую токсичность соединений определяли при однократном внутрибрюшинном введении по методу Litchfield J. и Wilcoxon F. в модификации В.Б. Прозоровского (Прозоровский В. Б., 1962) на белых неинбредных мышцах-самцах.

Дополнительно определен спектр психотропных эффектов производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (H14, H40, H69). Психостимулирующе-



ший/седативный эффекты изучены в тесте «открытое поле» (Середенин С.Б., 1979; Вальдман А.В., 1984; Атрошенко О.Н., 1999), анксиолитическая активность – в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (Pellow S., 1982), анальгетическая – в тесте «горячая пластинка» (Woolfe G., 1944), противосудорожная – в тесте «хемоиндуцированных коразоловых судорог» (Воронина Т. А., 2005).

На *втором этапе* исследования с помощью методов нейрофармакологического взаимодействия с различными медиаторными системами мозга определены вероятные нейрхимические механизмы антидепрессивного действия производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69): теста гипотермии и птоза, вызванных введением симпатолитика резерпина; гипотермии, вызванных введением центрального адреномиметика клофелина, агониста D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> дофаминовых рецепторов апоморфина и малых доз предшественника дофамина L-ДОФА; катаlepsии, вызванной введением антагониста D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> дофаминовых рецепторов галоперидола; 5-окситриптофан-индуцированного гиперкинеза; тремора, вызванного введением М-холиномиметика ареколина, судорог, вызванных введением антагониста ГАМКА-рецепторов пикротоксина. Все использованные методы соответствуют требованиям «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Хабриев Р.У., 2005).

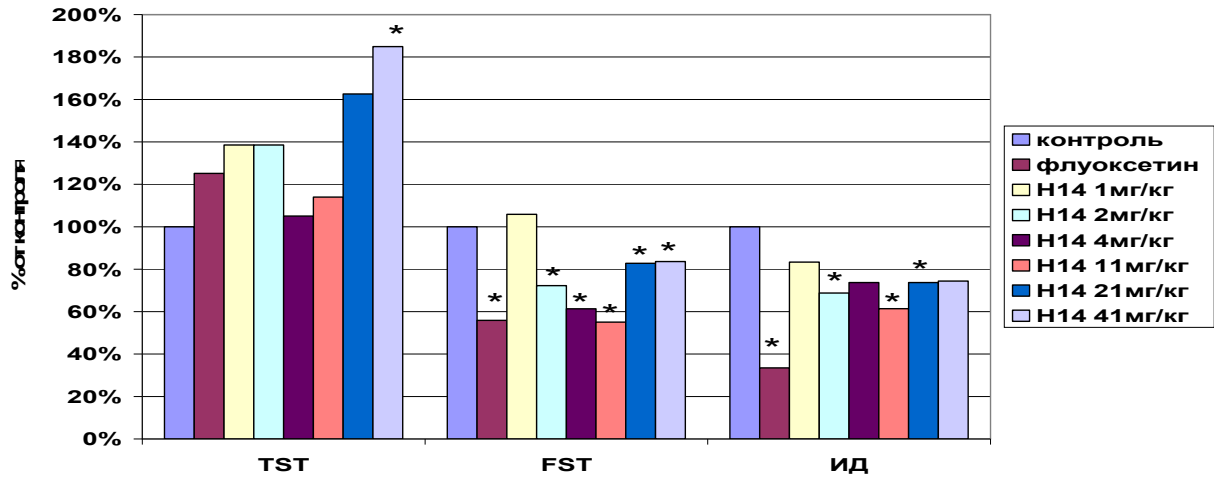
На *третьем этапе* проведено сравнительное исследование антидепрессивной активности молекулы-лидера (Н14), отобранной по результатам выполненных экспериментов, и флуоксетина на модели депрессии -«хронический мягкий стресс» (ХМС) (Willner P., 1987). Для оценки динамики развития депрессивноподобного состояния у стрессированных животных, а также антидепрессивной активности молекулы-лидера и препарата сравнения еженедельно определяли уровень предпочтения 1% раствора сахарозы (Strekalova T., 2004), массу тела и состояние шкурки животных (Surget A. Y., 2009).

Для анализа полученных данных использовали непараметрические статистические методы: для описания данных – медиану (Me) и межквартильный интервал (Боровиков В., 2003); для сравнения независимых выборок - аналог дисперсионного анализа - Н-критерий Крускала - Уоллиса с последующим множественным сравнением с применением Q критерия Дана; для попарного сравнения групп - U-критерий Манна-Уитни; для оценки распределения частот - критерий Хи-квадрат (Гублер Е. В., 1973; Гланц С., 1998). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы “Statistica 8.0” (“StatSoft”, USA). Для всех видов анализа критический уровень значимости для статистических критериев принимался равным 0,05.

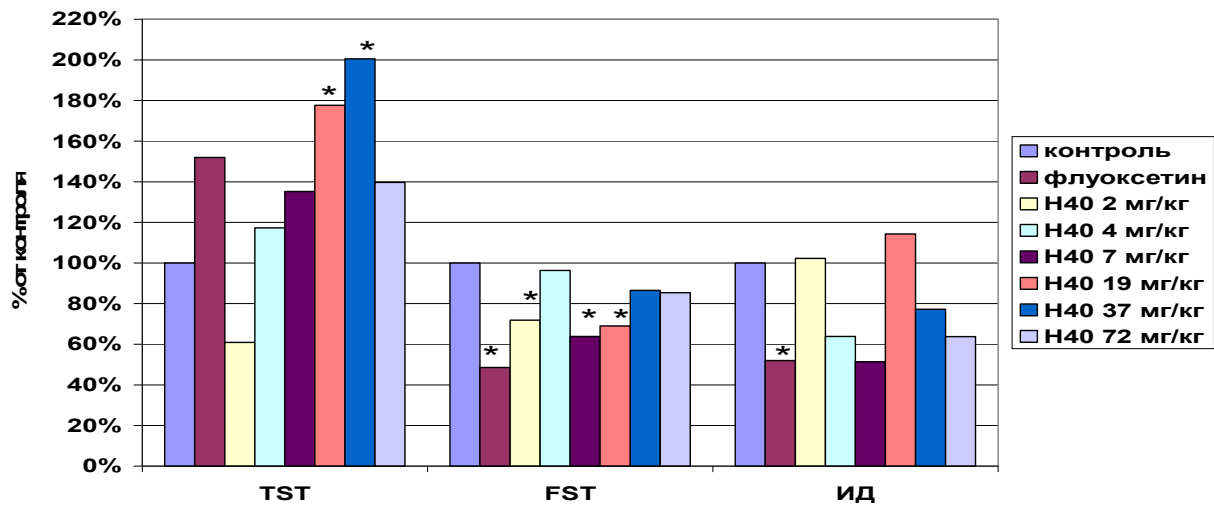
## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Для характеристики диапазона антидепрессивного эффекта 3-замещенные производные тиетан-1,1-диоксида исследовали в TST и FST в дозах, составляющих 1/500, 1/250, 1/125, 1/50, 1/25 и 1/13 от LD<sub>50</sub>, которую предварительно определяли при в/б введении мышам-самцам.

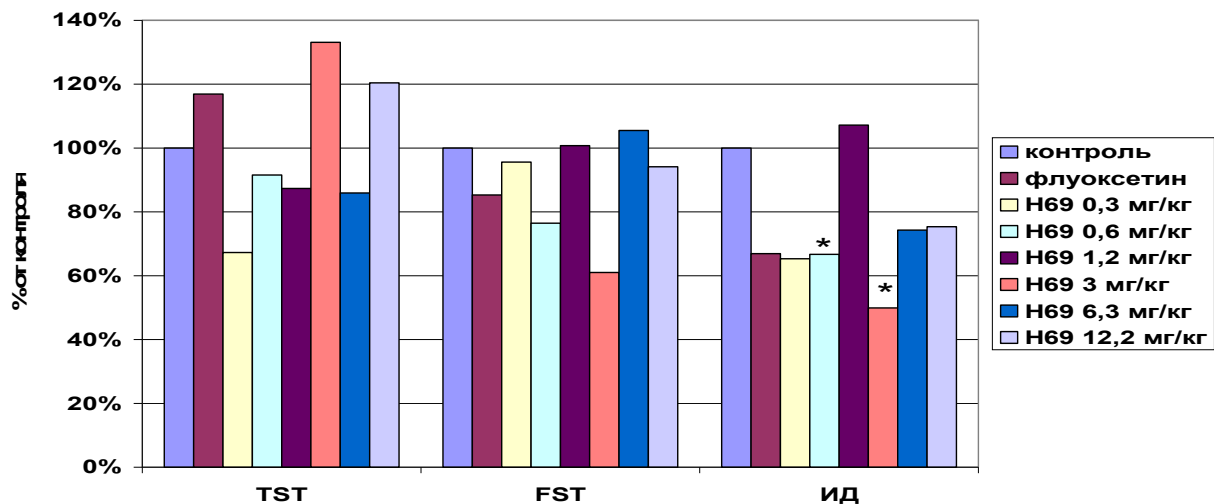
А



Б



В



**Рис. 1.** Влияние N14 (А), N40 (Б), N69 (В) в дозах 1/500 – 1/13 LD<sub>50</sub> и флуоксетина 10 мг/кг на продолжительность иммобилизации в тестах подвешивания за хвост (TST), принудительного плавания (FST) и индекс депрессивности (ИД). На графике представлена Ме; \*- различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой для Q-критерия Дана.

Обнаружено, что при однократном введении Н14 не влиял на продолжительность иммобилизации в TST в диапазоне доз от 1 до 21 мг/кг, а в дозе 41 мг/кг - статистически значимо ( $p=0,027$ ) увеличивал ее продолжительность что, скорее всего, связано с развитием седации в дозе, близкой к токсической (1/13 от LD<sub>50</sub>). В FST Н14 оказывал выраженный эффект на длительность иммобилизации ( $p \leq 0,05$ ) и индекс депрессивности (ИД) ( $p \leq 0,001$ ) в широком диапазоне доз (от 2 до 41 мг/кг) (рис.1А). Н40, не оказывая статистически значимого влияния на ИД в FST, уменьшал продолжительность иммобилизации в дозах 2 мг/кг ( $p=0,016$ ), 7 мг/кг ( $p=0,035$ ) и 19 мг/кг ( $p=0,031$ ), а в TST в дозах 1/25 и 1/50 от LD<sub>50</sub> - достоверно увеличивал продолжительность иммобилизации животных (19 мг/кг,  $p=0,003$ ; 37 мг/кг,  $p=0,004$ ) (рис. 1Б).

Н69 не влиял на продолжительность иммобилизации в обоих тестах, однако, в FST - достоверно уменьшал ИД в дозах 0,6 ( $p=0,001$ ) и 3 мг/кг ( $p=0,001$ ) (рис. 1В). Препарат сравнения – флуоксетин во всех сериях экспериментов достоверно уменьшал продолжительность иммобилизации и ИД в FST и не влиял на иммобилизацию в TST.

На основании полученных данных рассчитаны ED<sub>50</sub> и терапевтический индекс соединений. Исследуемые производные 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида характеризовались более высоким терапевтическим индексом, превосходящим флуоксетин в 9,7, 11,4 и 1,8 раз (табл. 2).

**Таблица 2 – Показатели средней летальной, средней эффективной доз и терапевтического индекса производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида и препарата сравнения**

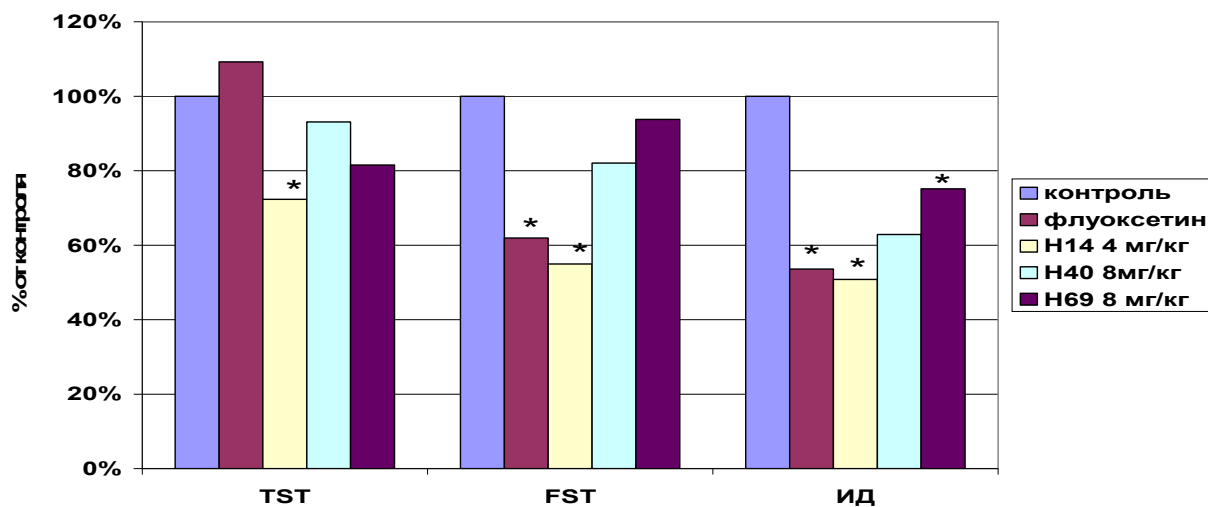
Соединение	LD <sub>50</sub> (мг/кг)	ED <sub>50</sub> мг/кг	Терапевтический индекс
Н14	528	6	88
Н40	930	9	103
Н69	158	10	16
флуоксетин	87	10	9

Таким образом, производные 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида оказывают антидепрессивный эффект в широком диапазоне доз. Как и флуоксетин изученные соединения не проявляют активности в TST и оказывают антидепрессивное действие в FST, начиная с доз равных 1/500 (Н40) или 1/250 (Н14, Н69) от LD<sub>50</sub>. С увеличением дозы выраженность антидепрессивного эффекта не растет.

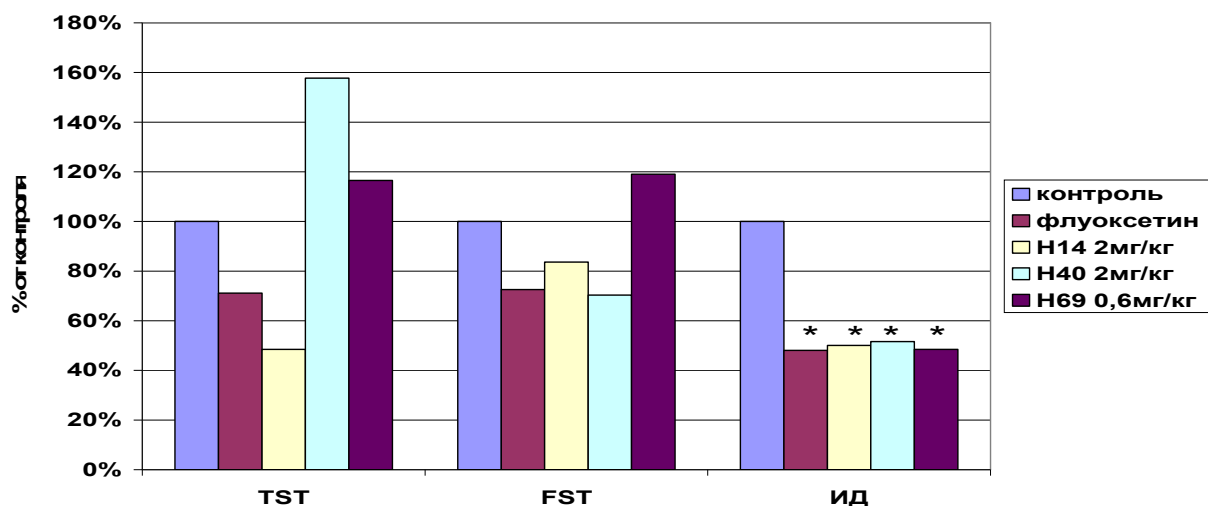
При сравнении эффектов эквимоллярных доз производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) и флуоксетина при однократном в/б введении мышам-самцам выявлено, что Н14 проявляет сопоставимую с флуоксетином антидепрессивную активность в FST и превосходит его в TST. Н69 и Н40 незначительно (статистически не значимо) уступают флуоксетину по влиянию на показатели FST (рис. 2А), а курсовое (2-х недельное) введение производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида (Н14,

Н40, Н69) в минимально эффективных дозах вызывает четкий антидепрессивный эффект, сравнимый с эффектом флуоксетина по влиянию на ИД в FST ( $p \leq 0,001$ ) (рис. 2Б).

А



Б

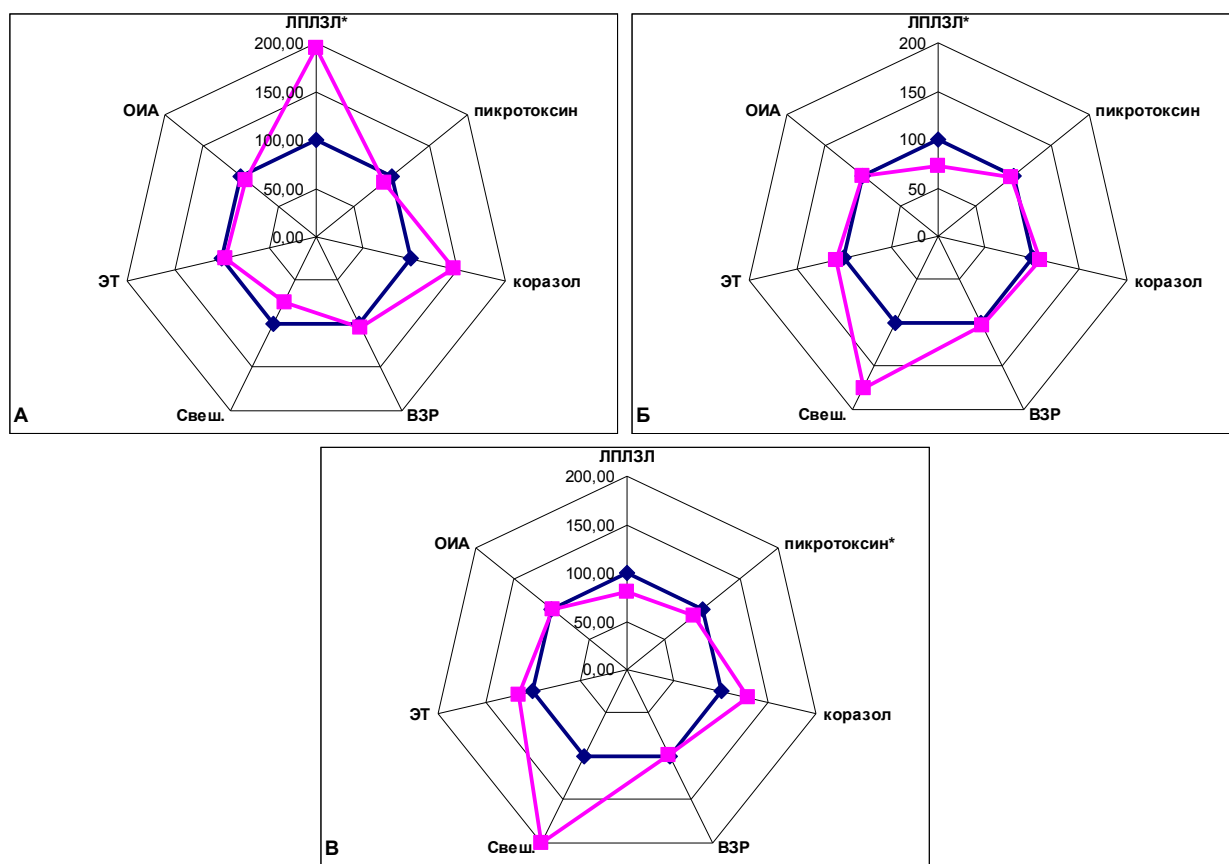


**Рис. 2.** Влияние эквимольных доз Н14, Н40, Н69 и препарата сравнения при однократном (А) и минимально эффективных дозах при курсовом (Б) введении на продолжительность иммобилизации в тестах подвешивания за хвост (TST), принудительного плавания (FST) и индекс депрессивности (ИД). На графике представлена Ме; \*- различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой для Q-критерия Дана.

При изучении спектра психотропной активности производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) показано, что в минимально эффективной антидепрессивной дозе они не влияют на эмоциональную тревожность (ЭТ) и ориентировочно-исследовательскую активность (ОИА) в тесте «открытое поле», не изменяют время нахождения животных в открытых, закрытых рукавах и в центре «приподнятого крестообразного лабиринта», а также не изменяют латентного периода (ЛП) до начала судорог, вызванных введением коразола. Особенности спектра психотропного дейст-

вия изучаемых производных тиадан-1,1-диоксида проявляются в тесте «горячая пластинка» (для Н14 и Н40) и тесте пикротоксиновых судорог (для Н69). Так, Н14 вызывает статистически значимый анальгетический эффект (увеличивает латентный период до лизания задних лап (ЛПЛЗЛ) на 94%  $p=0,017$ ), Н40 - слабый альгогенный эффект (уменьшает ЛПЛЗЛ на 28%  $p=0,043$ ), а Н69 оказывает слабое просудорожное действие (уменьшает ЛП судорог на 12%  $p=0,049$ ) (рис.3).

Изучение эффектов потенциальных антидепрессантов в тестах нейрофармакологического взаимодействия является важным этапом исследования антидепрессивного действия. Это позволяет не только подтвердить наличие антидепрессивной активности, но и предположить возможный механизм действия новых фармакологических веществ.



**Рис. 3.** Психотропные эффекты производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида Н14 (А), Н40 (Б) и Н69 (В).

ЛПЛЗЛ - латентный период до лизания задних лап в тесте «горячая пластинка», ОИА – общая исследовательская активность и ЭТ- эмоциональная тревожность в тесте «открытое поле», ВЗР – время в закрытых рукавах и Свеш.- количество свешиваний с края открытых рукавов в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». \*- различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой для Q-критерия Дана.

Для оценки влияния соединений на моноаминергические системы мозга традиционно применяют тест с резерпином, дофаминергические влияния оценивают в тестах с галоперидолом и апоморфином, адренергические – в тесте с клонидином и апоморфином, способность воздействовать на серотонинергическую трансмиссию обнаруживают в тесте с 5-окситриптофаном (5-

ОТФ), а способность ингибировать фермент моноаминоксидазу (МАО) оценивают в тесте с L-ДОФА.

**Таблица 3 – Влияние производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида на показатели тестов нейрофармакологического взаимодействия**

Тест	Н14	Н40	Н69	Предполагаемый механизм
Резерпиновый птоз	↓*	↓	↓*	Усиление серотонинергической трансмиссии; прямая или косвенная активация α-адренорецепторов
Резерпиновая гипотермия	↓	↓	↓*	Прямая или косвенная активация β-адренорецепторов
Галоперидоловая каталепсия	↓*	0	↓*	Усиление дофаминергической нейротрансмиссии или активация 5-НТ <sub>1</sub> нейротрансмиссии
Апоморфиновая гипотермия	↓*	↓*	↓*	Усиление норадренергической и возможно дофаминергической нейротрансмиссии
Клофелиновая гипотермия	↓*	↓*	0	Блокада пресинаптических α <sub>2</sub> -адренорецепторов и (или) торможение обратного захвата норадреналина (чаще при хроническом введении)
5-ОТФ гиперкинез	↓*	↓*	↓*	Блокада 5-НТ <sub>2</sub> и 5-НТ <sub>3</sub> постсинаптических серотониновых рецепторов или активация 5-НТ <sub>1</sub> пресинаптических ауторецепторов
Гипотермический эффект малых доз L-ДОФА	0	0	0	Отсутствие ингибирующего влияния на активность МАО
Пикротоксиновые судороги	0	0	↓*	Блокада ГАМК А рецепторного комплекса
Ареколиновый тремор	0	0	0	Отсутствие влияния на центральные М-холинорецепторы

0 - отсутствие эффекта, ↓ - уменьшение эффекта на уровне тенденции, ↓\*-уменьшение эффекта ( $p \leq 0,05$  для Q критерия Дана).

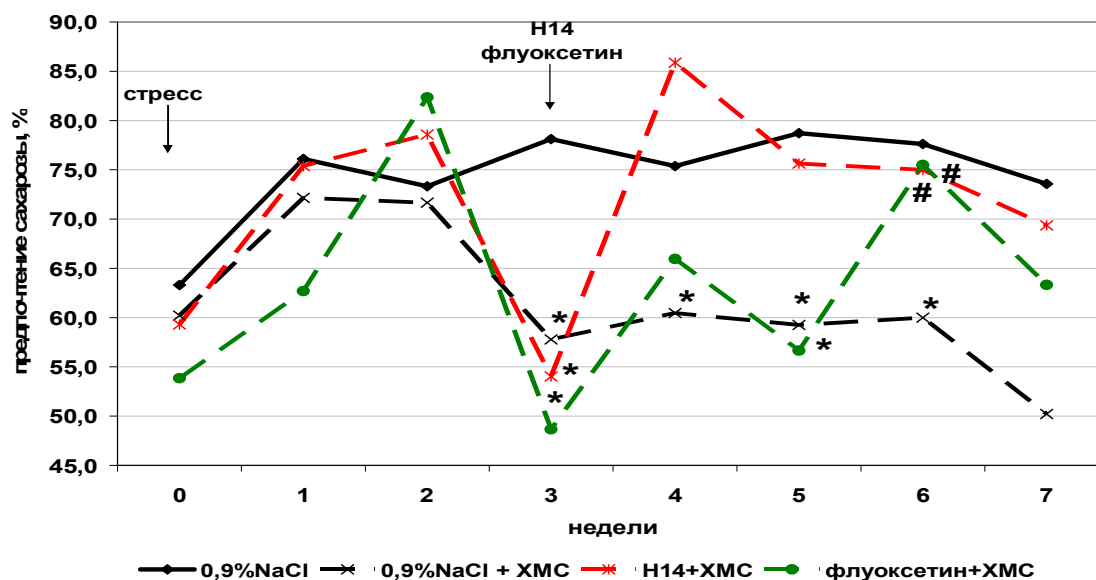
Полученные результаты свидетельствуют, что спектр нейрофармакологических эффектов новых производных тиетан-1,1- диоксида (Н14, Н40, Н69) во многом сходен и связан с влиянием на адренергические, дофаминергические и серотонинергические структуры мозга. Так, Н14 уменьшал выраженность гипотермии, вызванной резерпином, апоморфином, клонидином, а также резерпинового птоза, галоперидоловой каталепсии и 5-ОТФ-гиперкинеза, не потенцировал эффект малых доз L-ДОФА и не влиял на ареколиновый тремор и пикротоксиновые судороги. Н40 оказывал сходное с Н14 действие, но, в отличие от него, не влиял на галоперидоловую каталеп-

сию, тогда как Н69 - не изменял клонидиновой гипотермии, но при этом достоверно уменьшал ЛП до начала пикротоксиновых судорог.

Анализ совокупности результатов нейрофармакологических тестов позволил заключить, что антидепрессивный эффект производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида реализуется за счет активации норадренергической и/или дофаминергической нейротрансмиссии, не исключено влияние исследуемых веществ и на серотонинергическую трансмиссию, а для Н69 – на ГАМК-ергическую трансмиссию. Способность ингибировать MAO в тестах фармакологического взаимодействия не выявлена.

На основании полученных данных среди 3 исследованных 3-замещенных тиапан-1,1-диоксидов была отобрана молекула-лидер – 3-метокситиапан-1,1-диоксид (Н14), которая характеризуется низкой токсичностью (по классификации К.К.Сидорова (1973) относится к IV классу малотоксичных веществ), обладает наиболее выраженным, стабильным антидепрессивным эффектом в широком диапазоне доз (FST) и сравнимым с флуоксетином (FST) или превосходящим его (TST) - в эквимоллярной дозе при однократном введении. Кроме того, в минимально эффективной антидепрессивной дозе Н14 не проявляет психостимулирующей, седативной, анксиогенной, просудорожной активности и обладает анальгетическим эффектом.

Поэтому на III этапе работы, целью которого было исследование антидепрессивных свойств молекулы-лидера на модели стресс-индуцированного депрессивноподобного состояния, в сравнении с флуоксетином была изучена антидепрессивная активность Н14.

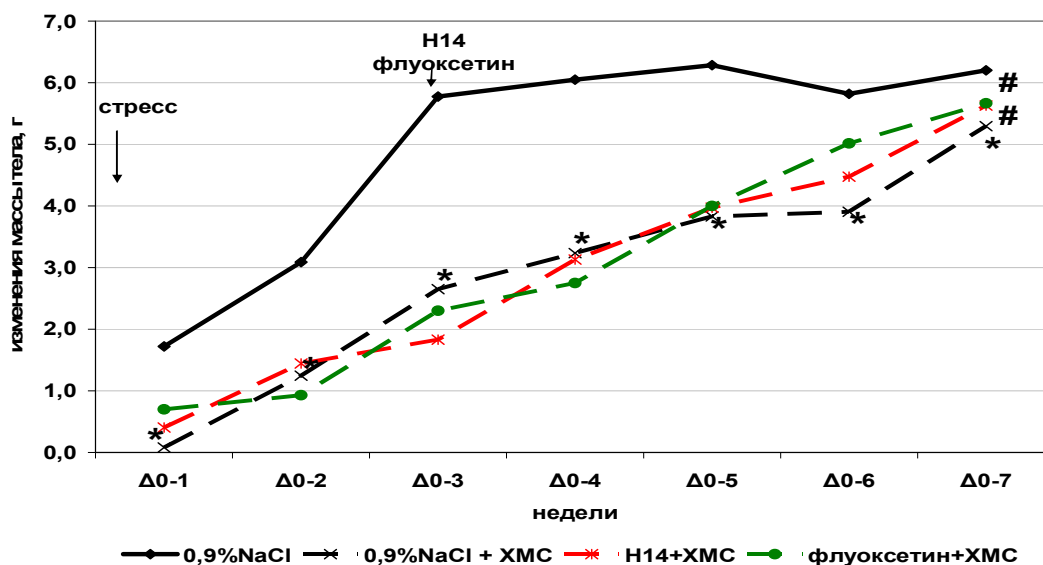


**Рис. 4.** Влияние Н14 и флуоксетина на предпочтение сахарозы при хроническом мягком стрессе. На графике представлена Ме; \*- различия статистически значимы по сравнению с нестрессированной группой животных, получавшей 0,9% NaCl. # - различия статистически значимы по сравнению со стрессированной группой, получавшей 0,9% NaCl. Уровень значимости указан для Q-критерия Дана.

Процедура ХМС основана на предъявлении животному мягких стрессующих факторов в течение 7 недель. При этом у подопытных животных развивается основной симптом депрессии – ангедония, которая оценивалась по предпочтению животными 1% раствора сахарозы.

Через 21 день в группе мышей, подвергнутых стрессу, наблюдалось достоверное уменьшение уровня предпочтения 1% раствора сахарозы по сравнению с контрольной группой без стресса, которое сохранялось в течение всего эксперимента. Н14 и флуоксетин статистически значимо уменьшали выраженность ангедонии через 3 недели от начала лечения (6 недель ХМС) на 25% ( $p=0,01$  и  $p=0,027$  для Н14 и флуоксетина соответственно). Таким образом, способность Н14 устранять ангедонию сопоставима с таковой флуоксетина, однако, эффект Н14 проявлялся быстрее: уменьшение выраженности ангедонии на уровне тенденции наблюдалось уже после 1 недели лечения (рис. 4).

При оценке динамики массы тела подопытных животных выявлено, что мыши, подвергнутые стрессовому воздействию, значительно отставали в приросте массы тела от контрольных мышей на протяжении всего периода стрессирования. После первой недели стрессирования животные отставали по этому показателю от контрольной группы на 60-95% ( $p \leq 0,05$ ), к концу 3 недели стрессирования - на 55 - 60% ( $p \leq 0,01$ ), а через 7 недель эксперимента - на 15% ( $p=0,015$ ). Н14 и флуоксетин достоверно способствовали восстановлению прироста массы тела животных к концу 7 недель ХМС, увеличивая его на 6% по сравнению со стрессированной контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 5).

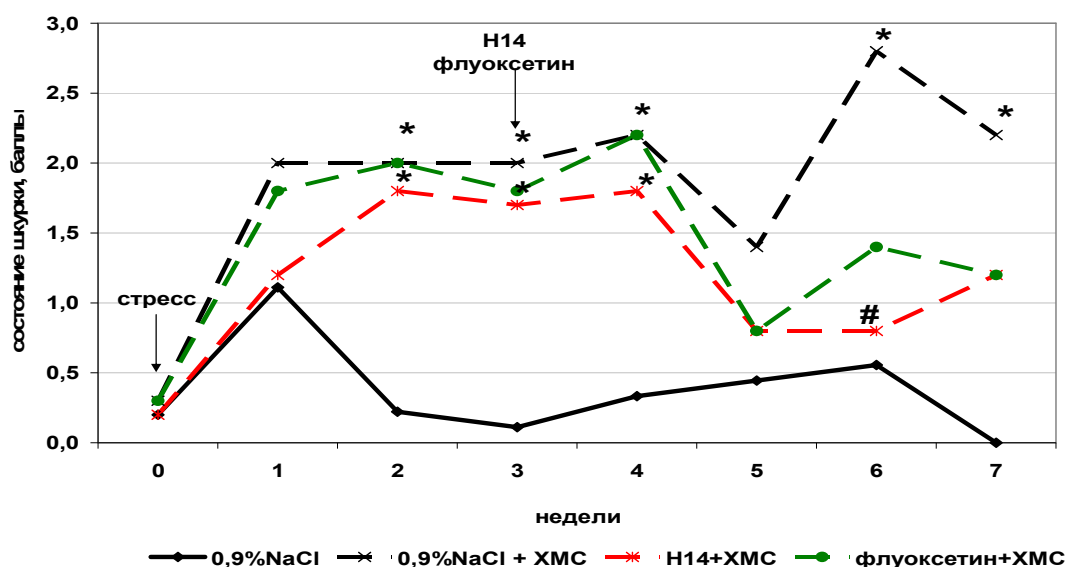


**Рис.5.** Влияние Н14 и флуоксетина на прирост массы тела животных при хроническом мягком стрессе. На графике представлена Ме; \* - различия статистически значимы по сравнению с нестрессированной группой, получавшей 0,9% NaCl. # - различия статистически значимы по сравнению со стрессированной группой, получавшей 0,9% NaCl. Уровень значимости указан для Q-критерия Дана.

Кроме того, у животных, подвергнутых стрессовому воздействию, на-



блюдался дефицит самоухода, который характеризовался грязным неопрятным видом как минимум 2-х областей волосяного покрова, чаще головы и шеи. Н14 уменьшал дефицит самоухода, начиная с 5 недели эксперимента, эффект достигал статистической значимости к концу 6 недели ( $p=0,041$ ), тогда как флуоксетин не влиял на этот показатель (рис. 6). Кроме того, флуоксетин вне стресса сам способствовал ухудшению состояния шкурки на 1 балл по сравнению с контрольной группой на 4 неделе ХМС ( $p=0,029$ ), что, возможно, связано с увеличением агрессивности животных, вызванной усилением серотонинергической трансмиссии. Таким образом, лечебное введение 3-метокситиетан-1,1-диоксида (Н14) эффективно нивелировало негативные последствия ХМС сравнимо с флуоксетином (по показателям «ангедония», «дефицит массы тела») или превосходило его по способности коррекции «дефицита самоухода».



**Рис.6.** Влияние Н14 и флуоксетина на состояние шкурки животных при хроническом мягком стрессе. На графике представлена Me; \*- различия статистически значимы по сравнению с нестрессированной группой, получавшей 0,9% NaCl. # - различия статистически значимы по сравнению со стрессированной группой, получавшей 0,9% NaCl. Уровень значимости указан для Q-критерия Дана.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что производные 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) проявляют выраженную антидепрессивную активность, сравнимую с флуоксетином, и превосходят его по профилю безопасности (терапевтическому индексу). Найден новый малотоксичный антидепрессант - 3-метокситиетан-1,1-диоксид (Н14) с анальгетической активностью, эффективность которого подтверждена на модели депрессивноподобного состояния с высокой конструктивной, наглядной и предиктивной валидностью.

Полученные результаты обосновывает целесообразность дальнейшего доклинического исследования молекулы-лидера 3-метокситиетан-1,1-диоксида с целью создания на его базе нового («first in class») эффективного и относительно безопасного антидепрессанта, что особенно актуально в ус-

ловиях модернизации фармацевтической промышленности и утверждения федеральной целевой программы "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу" (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 1 октября 2010 г. N 1660-р г. Москва).

### **ВЫВОДЫ**

1. 3-Метокситиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфенокс)тиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н40) и 3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н69) проявляют выраженный антидепрессивный эффект в широком диапазоне доз: эффект развивается начиная с дозы 1/500 (Н40) или 1/250 (Н14, Н69) от LD<sub>50</sub>, с увеличением которой выраженность антидепрессивного эффекта не растет. Действие эквимольных доз Н14 сопоставимо с флуоксетином (FST) или превосходит его (TST), а Н69 и Н40 незначительно уступает ему.
2. При курсовом (14-дневном) введении в минимально эффективных дозах все изученные производные 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (Н14, Н40, Н69) оказывают одинаково выраженный антидепрессивный эффект, равный флуоксетину, тогда как при однократном введении наиболее значимый эффект вызывает 3-метокситиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14).
3. Все изученные 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды (Н14, Н40 и Н69) в минимально эффективной антидепрессивной дозе не проявляют психостимулирующей, анксиогенной, седативной активности и обладают особенностями психотропного действия: Н14 оказывает анальгетический эффект, Н69 – слабое просудорожное действие, а Н40 - незначительный альгогенный эффект.
4. Механизм антидепрессивного действия соединений Н14 (3-метокситиетан-1,1-диоксид), Н40 (3-(2-изопропокси-5-метилфенокс)тиетан-1,1-диоксид) и Н69 (3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксид), вероятно, связан с активацией адренергической и дофаминергической трансмиссии и/или угнетением серотонинергической трансмиссии, а для Н69 – ГАМКергического механизма. Способность соединений ингибировать моноаминоксидазу в тестах нейрофармакологического взаимодействия не выявлена.
5. 3-Метокситиетан-1,1-диоксид (Н14) устраняет негативные последствия депрессивноподобного состояния мышей, возникшие на фоне «хронического мягкого стресса», проявляя высокую антидепрессивную активность, сравнимую с эффектом флуоксетина (по влиянию на ангедонию и дефицит массы тела), и отличается способностью корректировать дефицит самохода.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новое низкотоксичное производное 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида – Н14 (3-метокситиапан-1,1-диоксид), проявляющее выраженную антидепрессивную активность, рекомендуется для дальнейшего доклинического изучения с целью создания на его основе нового (first in class) эффективного и безопасного отечественного антидепрессанта.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Автоматизация поведенческих экспериментов с помощью компьютерной программы «AutoTST». / Р.А. Габидуллин, О.А. Иванова, И.Л. Никитина, Е.К. Алехин // **Сибирский медицинский журнал**. – Томск, 2009. – №1. – С. 57-58.
2. Антидепрессивные свойства и нейрофармакологический профиль 3-фенилсульфонилтиапан-1,1-диоксида (Н69) / О.А. Иванова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин, [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана** – 2010.- №4.- С.136-140.
3. Иванова О.А. Депрессия и нейрогенез / О.А. Иванова // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**.-2012.-№2.- С.37-42.
4. Влияние новых производных тиапан-1,1-диоксида на некоторые медиаторные системы мозга / О.А. Иванова, И.Л. Никитина, Е.К. Алехин, А.Ф. Мифтахова // **Казанский медицинский журнал**.-2012.-Т93, №1.- С. 108-112
5. Изучение антидепрессивной активности и профиля безопасности новых производных тиапан-1,1-диоксида / О.А. Иванова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин, [и др.] // **Сибирский медицинский журнал**.-Томск. 2011.-Т.26№1.-С.127-131
6. Способ коррекции депрессивных расстройств производными тиапан-1,1-диоксида в эксперименте /О.А. Иванова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин, Е.К. Алехин // **Патент на изобретение №2424799**, патентообладатель ГОУ ВПО «БГМУ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
7. Studies on the synthesis and antidepressant activity of a series of novel 1,2,4-triazole compounds. / E.E. Klen, I.L. Nikitina, F.A. Khaliullin, [et al.] // Book of abstracts of the international conference of medicinal chemistry “Drug discovery and selection”. Lille, France, 2007.-P.71.
8. Антидепрессивная активность производных тиапан-1,1-диоксида. / О.А. Иванова, Р.А. Габидуллин, И.Л. Никитина [и др.] // **Химия и медицина: Тезисы докладов VI Всероссийского научного семинара с Молодежной научной школой**. – Уфа: Гилем, 2007. - С.159-160.
9. Программа для ЭВМ «Braintest». / Р.А. Габидуллин, О.А. Иванова, И.Л. Никитина, Е.К. Алехин // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170 от 9.01.2008.
10. Иванова, О.А. Изучение антидепрессивной активности новых производных триазола. /О.А. Иванова, Р.А. Габидуллин, С.И. Семенова// Во-

- просы теоретической и практической медицины. Материалы 73-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых. Том I. - Уфа: ГОУ ВПО «БГМУ». - 2008. - С.156-157.
11. Габидуллин, Р.А. Антидепрессивная активность новых триазолов. / Р.А. Габидуллин, О.А. Иванова // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. – 2008. - № 2. С. 290-291.
  12. Иванова О.А. Изучение антидепрессивной активности производных тиетан-1,1-диоксида. / О.А. Иванова, Р.А. Габидуллин, И.Л. Никитина, [и др.] // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. - Москва, 2008. – С. 44.
  13. Клен Е.Э. Поиск биологически активных веществ среди производных 1,2,4-триазола, содержащих тиетановый цикл в различных степенях окисления серы. / Е.Э. Клен, Н.Н. Макарова, И.Л. Никитина [и др.] // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. - Москва, 2008. – С. 55.
  14. Клен Е.Э. Синтез и антидепрессивная активность эфиров 2-(3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл. / Е.Э. Клен, И.Л. Никитина, О.А. Иванова, [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2008. - №4. - С.21-22.
  15. Синтез и антидепрессивная активность тиетансодержащих 5-арилокси-3-бром-1,2,4-триазолов. /Е.Э. Клен, Н.Н. Макарова, И.Л. Никитина [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2008. - №4. - С.23-24.
  16. Антидепрессивный эффект производных тиетан-1,1-диоксида в тесте принудительного плавания. / О.А. Иванова, Р.А. Габидуллин, И.Л. Никитина [и др.] // Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье»: сборник статей. - 2009. - С.104-106.
  17. Синтез и прогноз антидепрессивной активности 5-замещенных 2-бром-5,6-дигидро-1,2,4-триазолов[3,2-В]-1,2,4-триазолов. / Е.Э. Клен, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин [и др.] / Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье»: сборник статей. 2009. С.103-104.
  18. Иванова О.А. Изучение механизма антидепрессивного действия 3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксида (Н69). / О.А. Иванова, А.Ф. Мифтахова // Вопросы теоретической и практической медицины. Материалы 75-й Юбилейной Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Победы в Великой Отечественной войне и 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. Уфа: изд-во ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава». - 2010. – Т.2. –С.156-157.
  19. Анализ зависимости «структура – антидепрессивная активность» среди производных 1,2,4-триазола и тиетан-1,1-диоксида /Р.А. Габидуллин, И.Л. Никитина, О.А. Иванова, Е.К. Алехин // Международный журнал экспериментального образования - 2010.- №5.-С.156-157.
  20. Антидепрессивные свойства и механизм действия оригинального производного тиетан-1,1-диоксида / О.А. Иванова, Р.А. Габидуллин, И.Л. Никитина, [и др.] // XVII Российский национальный конгресс

- «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. – М.: 2010. – С. 625.
21. Синтез и биологическая активность 5-замещенных 3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолов / Е.Э. Клен, И.Л. Никитина, Ф.А. Халиуллин [и др.] // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии.- 2010.-№7.- С.42-46
  22. Изучение антидепрессивных свойств 3-сульфонилтиетан-1,1-диоксида (Н69) / О.А. Иванова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин, А.Ф. Мифтахова // Вестник ВолГМУ: приложение (Материалы II Всероссийского научно-практического симпозиума для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии») Волгоград: ВолГМУ.-2010.-С.56-58.
  23. Мифтахова А.Ф. Анальгетическая активность производных тиетан-1,1-диоксида /А.Ф Мифтахова, О.А. Иванова // Вопросы теоретической и практической медицины: Материалы 76-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых. Уфа: ГОУ ВПО БГМУ Росздрава.-2011.-Т.1.-С. 188-190.
  24. Поиск соединений с антидепрессивной активностью среди производных 2-тиетанил-1,2,4-триазол-3-она и 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов /И.Л. Никитина; А.Ф. Мифтахова, О.А. Иванова [и др.] // Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье»: сборник статей. – Екатеринбург: УГМА.-2011-. С.370-372.
  25. Взаимосвязь «Структура – антидепрессивная активность» в ряду тиетансодержащих 1,2,4-триазолов / И.Л. Никитина, Е.Э.Клен, Н.Н. Макарова [и др.] // Труды XIX международной конференции и дискуссионного научного клуба» Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» Крым. - С 79-80
  26. Поиск новых антидепрессантов среди продуктов взаимодействия тиетанилтриазолов с нуклеофилами /Н.Н. Макарова, А.Г. Гильманова Ф.А. Халиуллин [и др.] // Тезисы докладов научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения Киев: -2011.-С. 109-110.

Лиц. на издат. деят. Б848421 от 03.11.2000 г. Подписано в печать 16.03.2012.  
Формат 60X84/16. Компьютерный набор. Гарнитура Times.  
Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. – 1,8. Уч.-изд. л. – 1,6.  
Тираж 150 экз. Заказ № 342.

ИПК БГПУ 450000, г.Уфа, ул. Октябрьской революции, 3а



