

МАЛЬЦЕВ ДМИТРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

**5-HT_{2A}-АНТАГОНИСТЫ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Волгоград - 2014

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУ Волгоградский медицинский научный центр Министерства здравоохранения Волгоградской области

Научный руководитель:

Заведующий кафедрой фармакологии ВолгГМУ,
Академик РАН,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Спасов Александр Алексеевич

Официальные оппоненты:

Лиходеева Вера Александровна

доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградская государственная академия физической культуры», кафедра анатомии и физиологии, доцент кафедры

Резников Константин Михайлович

заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН

Защита состоится «___» _____ 2014 г. в _____ ч. на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Для серотониновых рецепторов 2 типа показано участие в различных функциях организма как в норме, так и при патологиях [Мирзоян Р.С. и др., 2006; Чейдо М.А., 2010; Мирзоян Р.С. и др., 1999; Воронина Т.А. с соавт., 2010]. Опосредуемые 5-НТ_{2А} рецепторами эффекты вовлечены в процессы контроля функционального состояния тромбоцитов (активация, агрегация), тонуса сосудов, развития воспалительных реакций, а также возникновения и проведения болевых импульсов [Berger M. et al., 2009; Макаров В.А. с соавт., 2005]. В связи с этим 5-НТ_{2А} рецептор вызывает значительный интерес как фармакологическая мишень при создании высокоэффективных препаратов для коррекции нервно-психотических расстройств, лечения цефалгий мигренозного типа [Амелин А.В., 2011; Воронина Т.А. с соавт., 2011].

В настоящее время в практической медицине используется ряд средств, корректирующих нарушение гемостаза и транзиторные цереброваскулярные расстройства, в том числе мигрень, у которых доказана 5-НТ_{2А}-антагонистическая активность [Green A.R., 2006; Середенин С.Б. с соавт., 1998]. Однако уже имеющиеся лекарственные средства (ципрогептадин, метерголин, рisperидон) являются низкоэффективными препаратами второго ряда, которые также обладают целым рядом побочных эффектов и противопоказаний [Амелин А.В., 2011].

На основании указанного выше актуальным и целесообразным стал поиск новых эффективных соединений с 5-НТ_{2А} антисеротониновым действием, и разработка на их основе средств для лечения функциональных нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена, мигрени. В ранее проведенных исследованиях была обоснована перспективность изучения конденсированных производных бензимидазола с целью выявления новых антагонистов 2А подтипа серотониновых рецепторов [Горягин И.И., 2008; Tomić M. et al., 2003; Анисимова В.А. с соавт., 2010; Анисимова В.А. с соавт., 2012].

Степень разработанности. На сегодняшний день для 5-НТ_{2А} рецепторов доказано участие в формировании значительного количества патологических

состояний: мигрени, гипертензии, обсессивно-компульсивных расстройств, ожирения [Krupali G. et al., 2011; Adams J. W. et al., 2008; Leysen и соавт., 1984; Gamoh S. et al., 2013; Nagatomo T. et al., 2004]. В России отсутствуют препараты, способные эффективно блокировать 2A подтип серотониновых рецепторов [Амелин А.В. с соавт., 2011].

Цель исследования. Поиск новых веществ обладающих 5-HT_{2A}-антагонистической активностью в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологических свойств.

Для решения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние новых производных бензимидазола на 5-HT_{2A}-рецепторы на модели in vitro.
2. Провести анализ зависимости между структурой и функциональной активностью изучаемых соединений по отношению к 2A подтипу серотониновых рецепторов с применением логико-структурных методов.
3. Определить активность новых соединений в отношении серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов на экспериментальных моделях нарушения мозгового и системного кровотока и сравнить их с известными препаратами.
4. Исследовать антиагрегантные и антитромбогенные свойства наиболее активного соединения на моделях in vivo и in vitro.
5. Провести оценку влияния наиболее активного соединения на основные медиаторные системы мозга с определением возможного спектра рецепторной и нейротропной активности.
6. Изучить обезболивающую активность соединения на моделях периферической гипералгезии.
7. Изучить острую токсичность наиболее активных соединений.
8. Провести анализ возможных нейротоксикологических эффектов наиболее активного соединения.

Научная новизна.

Впервые была изучена 5-НТ₂-серотониноблокирующая активность производных имидазо[1,2-α]бензимидазола, содержащих циклические и нециклические алкильные остатки в боковой цепи, присоединенные к атому N⁹.

Установлено, что выраженность 5-НТ_{2A}-блокирующих свойств коррелирует с показателями заряда азотсодержащего радикала в положении N⁹. Диэтиламиноэтил и 4 - метоксифенил в N⁹ и C² положениях вносят наиболее значимый вклад в уровень фармакологической активности.

В результате проведенных экспериментов установлено, что соединение РУ-476 (N⁹-пиперидиноэтил замещенное имидазо[1,2-α]бензимидазола) по уровню 5-НТ_{2A}-антагонистической активности проявляет равную кетансерину активность и превосходит ципрогептадин. Выявлена способность экспериментального соединения эффективно снижать уровень серотонин индуцированной активации и агрегации тромбоцитов. Получены данные об отсутствии у соединения РУ-476 антитромботической активности на моделях артериального тромбоза индуцированного электрическим током и аппликацией хлоридом железа (III).

Впервые показана способность соединения РУ-476 снижать серотонин индуцированный спазм сосудов, болевую чувствительность, а также возможное взаимодействие с агонистами/антагонистами дофаминергической, серотонинергической и ГАМК-ергической медиаторными системами мозга.

Научно-практическая значимость.

Выявленные в ходе проведенного исследования закономерности между серотониноблокирующей активностью производных N⁹-имидазо[1,2-α]бензимидазола и их структурой и физико-химическими свойствами расширяют знания и могут быть полезны при целенаправленном поиске новых соединений с 5-НТ_{2A}-блокирующей активностью.

Установленные для соединения РУ-476 эффекты, связанные с возможностью блокировать 5-НТ –индуцированную активацию и агрегацию тромбоцитов снижать вызванный серотонином спазм сосудов, изменять эффекты медиаторов дофамин- и ГАМК–ергических нейромедиаторных систем, а также анальгетическое действие

позволяют рекомендовать завершение доклинического цикла исследований для соединения под лабораторным шифром РУ-476.

Методология и методы исследования.

Учитывая поставленные задачи, выбор методических подходов осуществлялся из современных высокоинформативных методов, имеющихся в ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУ ВМНЦ. Исследование осуществлялось на нелинейных половозрелых самцах мышей, крыс и морских свинок, а также кроликах-самцах. Основные методы исследования, направленные на изучение сосудистых, антитромботических, нейромедиаторных и анальгетических свойств соединения РУ-476, проводились согласно методическим рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Мирзоян Р.С. с соавт., 2012; Воронина Т.А., Гузевых Л.С., 2012].

Реализация результатов исследования.

Результаты выявленных закономерностей между структурной и физико-химической характеристикой исследованного ряда производных имидазо[1,2- α] бензимидазола, содержащих циклические и нециклические алкильные остатки в боковой цепи, присоединенные к атому N⁹ с их 5-НТ_{2А} антагонистической активностью, внедрены в работу по оптимизации синтеза соединений с 5-НТ_{2А} блокирующей активностью, которая проводится на базе НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета. Результаты работы внедрены в лекционные курсы на кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ, фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета, кафедре фармакологии Саратовского государственного медицинского университета, кафедре фармакологии Пермской государственной медицинской академии, кафедре фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. 2-замещенные 9-диэтиламиноэтил-имидазо[1,2- α]бензимидазола являются перспективным классом соединений для поиска новых антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов.

2. Соединение под лабораторным шифром РУ-476 (9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил) имидазо[1,2- α]бензимидазола) по влиянию на 5-HT_{2A}-рецепторы равно кетансерину и превосходит ципрогептадин.

3. Вещество РУ-476 способно эффективно блокировать серотонин индуцированную активацию и агрегацию тромбоцитов, но не обладает антитромботическим действием.

4. Соединение РУ-476 выражено блокирует серотонин индуцированное снижение скорости кровотока в общих сонных и области средней мозговой артериях, обладает анальгетическим действием.

Апробация работы.

Основные материалы диссертации докладывались и обсуждались на: I Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, Москва, 2013 г., XVII и XVIII Региональных конференциях молодых исследователей Волгоградской области, 2012-13 гг.; 70, 71 и 72 итоговых научных конференциях студентов и молодых ученых Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград 2012-14 гг.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 10 работ (из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Минобрнауки).

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 рисунками, 34 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы (глава I), главы материалы и методы (глава II), экспериментальной части (главы III-VIII), обсуждения результатов (глава IX), выводов и списка литературы, включающего 187 источников, в том числе 141 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава «5-НТ_{2A}-рецепторы: строение, функции, лиганды и их терапевтический потенциал» состоит из пяти подглав, в которых проведен анализ доступной научной литературы. В первой части литературного обзора содержится информация о классификации, строении и распределении 5-НТ_{2A}-рецепторов. В последующих подглавах приводятся данные о локализации, функциях и существующих на сегодняшний день лигандах 5-НТ_{2A}-рецепторов. В заключительной части анализа существующих информационных источников приводятся данные о перспективности поиска новых веществ с 5-НТ_{2A}-антагонистическим действием среди производных бензимидазола.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования использовавшихся при выполнении поставленных в диссертации задач. В работе было изучено 25 производных N⁹-имидазо[1,2-α]бензимидазола, разделённых на 3 группы: с диэтиламиноэтильным (10 соединений); с пиперидиноэтильным (9 соединений); с морфолиноэтильным (6 соединений) заместителями в N⁹ положении. Все вещества синтезированы в НИИ физико-органической химии Южного федерального университета¹.

Исследование проведено на 12 кроликах-самцах породы «шиншилла» массой 3 – 3,5 кг, 5 нелинейных морских свинках обоего пола массой 300-450 г, 303 белых неинбредных крысах-самцах массой 170-300 г, 267 белых неинбредных мышак-самцах массой 20-30 г. Животные содержались в виварии кафедры фармакологии Волг ГМУ с естественным световым режимом при относительной влажности воздуха 40-50% и температуре 22-24°C на стандартной полнорационной диете для лабораторных животных (ГОСТ Р 50258-92). Содержание животных отвечало Международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемым при экспериментальных исследованиях (1997), а также правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н и приказ Минздравсоцразвития России протокол №6 от 22.12.2012). Все исследования были

¹ Выражаем признательность ведущему научному сотруднику лаборатории синтеза биологически активных соединений, к.х.н. В.А. Анисимовой за синтез и предоставление субстанций веществ для настоящего исследования.

одобрены к проведению Региональным независимым этическим комитетом при ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр» (протокол №89-2009 от 04.02.2009 г.).

5-НТ_{2A} антагонистическое действие новых соединений изучалось на модели *in vitro* серотонин-индуцированной активации тромбоцитов методом малоуглового светорассеивания [Деркачев Э.Ф. и др., 1998] на приборе «Ласка-1К» (С-Петербург, Россия).

Для изучения зависимости между структурой исследуемых соединений и их биологической активностью использовался эмпирический метод, учитывающий базовую структуру, а также изменение заместителей в N⁹ и C² положениях. Среди математических способов был выбран подход Фри – Уилсона [Голендер В.Е., Розенблит А.Б., 1978]. При изучении зависимости влияния изучаемых веществ от их физико-химических свойств для всех изученных соединений были определены некоторые физико-химические характеристики, расчёты квантово-химических методов, реализованы в программе обеспечения «CS Chem3D® 8.0», также были вычислены квадраты изучаемых физико-химических характеристик соединений.²

Изучение влияния соединения РУ-476 на серотонининдуцированное изменение скорости кровотока проводилось в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [Мирзоян Р.С. с соавт., 2012], в каротидной системе и в теменной области головного мозга крыс. Для исследования влияния 5-НТ_{2A} антагонистов на скорость кровотока в сосудах головного мозга в условиях ишемии использовалась модель неполной глобальной ишемии [Александрин В.В., 2012]. Дополнительно проводилось изучение влияния соединений на изменение частоты сердечных сокращений и системного артериального давления [Спасов А.А. с соавт., 2012].

Исследование антитромботических свойств проводили на модели артериального тромбоза у крыс, вызванного поверхностной аппликацией 50% раствора хлорида железа (III) [Kurz K.D., 1990] и экспериментального тромбоза, индуцированного электрическим током [Guglielmi G. et al, 1991]. В качестве препарата сравнения был выбран клопидогрел в дозе 7,32 мг/кг. Влияние на агрегацию тромбоцитов рассматривали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов

Выражаем признательность старшему научному сотруднику НИИ фармакологии д.б.н. П.М. Васильеву за помощь при изучении зависимости между структурой исследуемых соединений и их биологической активностью - ²

("Биола", г. Москва) по методу Born [Born G.V., 1962] в модификации [Габбасова З.А. и др., 1989]. Агрегацию индуцировали коллагеном (50 мкг/мл), АДФ (5 мкМ), адреналином (10 мкМ) и серотонином (1 мкМ). В качестве препарата сравнения была выбрана ацетилсалициловая кислота в концентрации 100 мкМ.

Фармакологический анализ возможных проявлений нейромедиаторных взаимодействий соединения осуществлялся методами *in vivo* и *in vitro*. Так, проводилось изучение влияния на эффекты агонистов/антагонистов холинергической системы никотина (2 и 4 мг/кг) и ареколина (15 мг/кг); дофаминергической нейротрансмиссии – апоморфина (0,1 мг/кг), галоперидола (3 мг/кг) и фенамина (5 мг/кг); адренергической системы – резерпина (2,5 мг/кг) и клофелина (0,1 мг/кг); ГАМК-ергической системы – пикротоксина (2,5 мг/кг); МАО ингибирующего влияния - L-ДОФА (100 и 500 мг/кг); а также влияния на 5-HT_{2,3,4} серотониновые рецепторы.

Обезболивающее действие изучали на моделях гипералгезии, вызванной адьювантом Фрейнда [Iadagola M.J., 1988] и формалиновой гипералгезии [Dubuisson, D., 1977]. В качестве препарата сравнения был выбран диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг.

Изучение острой токсичности проводилось в соответствии с требованиями и инструкциями Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. На основании полученных результатов методом нелинейного регрессионного анализа рассчитывался токсикологический показатель - LD₅₀, с определением уровня токсичности [Березовская И.В., 2010]. Изучение нейротоксикологических эффектов проводилось при использовании широкого набора тестов по S. Irwin [Irwin S., 1964].

Статистическую обработку при парном сравнении независимых данных проводили с использованием Т-теста и теста Манна-Уитни, для анализа зависимых данных использовали тест Вилкоксона. Достоверность величины IC₅₀ оценивался методом линейного регрессионного анализа. Для множественных исследований статистическая обработка результатов работы проводилась с использованием теста Вилкоксона, критерия Краскела-Уолиса с постобработкой тестом Данна, либо с использованием однофакторного дисперсионного анализа и теста Ньюмана-Кеулса в случае соответствия данных закону нормального распределения. Результаты динамических наблюдений обобщались с помощью двухфакторного ANOVA

метода. Обсчет данных проводили в программах GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, USA) и «Microsoft Excel 2003» (Microsoft, США).

В третьей главе «экспериментальный поиск соединений, блокирующих 5-HT_{2A}-рецепторы среди производных бензимидазола» проведено изучение 25 гетероциклических соединений, являющихся производными N⁹-имидазо[1,2- α]бензимидазола.

По результатам скринингового исследования изученные соединения проявили различный уровень 5-HT_{2A} антагонистической активности: не проявили активности 4 соединения, низкую активность продемонстрировали 4 соединения, для 12 соединений был характерен умеренный уровень активности, 5 соединений проявили высокий уровень антисеротониновой активности (табл. 1).

Таблица 1

5-HT_{2A}-серотониноблокирующая активность N⁹-замещенные имидазо[1,2- α]бензимидазола в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ M (M \pm m)

Соединения	5-HT _{2A} - блокирующая активность, $\Delta\%$	Соединения	5-HT _{2A} - блокирующая активность, $\Delta\%$
1	2	1	2
РУ-476	-84.7 \pm 4.44 ^{*.*}	РУ-295	-27.1 \pm 3.15 ^{*.*.*}
РУ-204	-72.7 \pm 6.42 ^{*.*}	РУ-276	-27.0 \pm 6.45 ^{*.*.*}
РУ-30	-70.5 \pm 7.11 [*]	РУ-85	-26.5 \pm 8.27 ^{*.*.*}
РУ-180	-60.9 \pm 8.96 [*]	РУ-1332	-25.7 \pm 4.99 ^{*.*.*}
РУ-614	-59.2 \pm 4.35 ^{*.*}	РУ-615	-19.2 \pm 8.71 ^{*.*.*}
РУ-36	-47.4 \pm 7.21 ^{*.*}	РУ-526	-15.9 \pm 5.23 ^{*.*.*}
РУ-374	-37.3 \pm 3.12 ^{*.*.*}	РУ-1331	-12.8 \pm 6.00 ^{*.*.*}
РУ-205	-36.1 \pm 6.04 ^{*.*.*}	РУ-185	-10.1 \pm 4.14 ^{*.*.*}
РУ-693	-35.6 \pm 9.51 ^{*.*.*}	РУ-397	-8.1 \pm 7.93 ^{*.*}
РУ-275	-35.6 \pm 6.12 ^{*.*.*}	РУ-18	-4.5 \pm 7.33 ^{*.*}
РУ-213	-34.9 \pm 5.89 ^{*.*.*}	РУ-474	0.0 \pm 4.56 ^{*.*}
РУ-188	-33.8 \pm 4.10 ^{*.*.*}	РУ-710	14.9 \pm 7.58 ^{*.*}
РУ-183	-30.1 \pm 21.17 ^{*.*}		
Препарат сравнения			
Кетансерин		-77,3 \pm 4,14 ^{*.*}	
Ципрогептадин		-51,3 \pm 2,5 [*]	

Примечание:

^{*.}- статистически значимо по отношению к кетансерину, тест Манна-Уитни (p<0,05)

^{*.*}- статистически значимо по отношению к кетансерину, тест Манна-Уитни (p<0,05)

^{*.*.*}- статистически значимо по отношению к ципрогептадину, тест Манна-Уитни (p<0,05)

Наиболее активные соединения оказались в группе с диэтиламиноэтильным заместителем в N⁹ положении: изменение заместителя на радикал содержащий циклический участок приводило к снижению серотониноблокирующего действия. В C² положении наиболее активное соединение содержало метоксифенил. С помощью математического метода Фри-Уилсона можно утверждать, что диэтиламиноэтил и 4-метоксифенил вносят значимый вклад, увеличивающий антисеротониновую активность имидазобензимидазола на 15,2% и 52,7% соответственно.

Иные радикалы у атома азота в 9 положении: согласно проведенному расчету они не влияли на возрастание 5-НТ₂-блокирующего действия исходного фрагмента имидазобензимидазола. Существенное влияние также оказывал 4-этоксифенил, повышавший 5-НТ_{2A} антагонистический эффект на 38,5%, остальные радикалы оказывали незначительное влияние на уровень серотонин блокирующей активности соединений.

Результаты анализа влияния физико-химических показателей на рецепторную активность соединений указывали на превалирующее значение заряда над показателями липофильности и молекулярной рефракции. Так, среди целого ряда изученных показателей наиболее значимыми оказались средний и минимальный отрицательный заряды заместителей в положении N⁹, при этом зависимость в большинстве случаев была обратной.

По результатам скринингового исследования были выбраны соединения с наиболее высоким уровнем 5-НТ_{2A} антагонистического действия – РУ-30 и РУ-476. Указанные соединения изучались в широком диапазоне концентраций с последующим расчетом показателей IC₅₀ и LD₅₀ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели IC₅₀, LD₅₀ и условный терапевтический индекс для соединений РУ-476, РУ-30 и препарата сравнения кетансерина

Вещество	IC ₅₀ , М	LD ₅₀ , мг/кг	Условный терапевтический индекс, у.е. (LD ₅₀ / IC ₅₀)
РУ-476	3,8x10 ⁻⁸	77,62	4295
РУ-30	6,9x10 ⁻⁸	76,97	2482
Кетансерин	4,3x10 ⁻⁸	71,50	3736

Соединение РУ-476 превосходило показатели IC_{50} и LD_{50} соединения РУ-30. Показатель условного терапевтического индекса соединения РУ-30 также уступал значению РУ-476 в 1,7 соответственно. В итоге, для дальнейшего углубленного фармакологического изучения было выбрано соединение РУ-476.

Четвертая глава. Влияние соединения РУ-476 на изменение сосудистого тонуса и кровотока индуцированного серотонином. Это связано, прежде всего, с участием $5-HT_{2A}$ рецепторов в регуляции тонуса внутренних сонных и мозговых артерий, занимающих особое место в сосудистых эффектах серотонина [Мирзоян Р.С. и др., 2006]. Вследствие этого при нарушении функционирования серотонинергической системы и, в частности $2A$ подтипа, может возникать значительное количество цереброваскулярных патологий [Gamoh S. et al., 2013; Nagetomo T. et al., 2004]. Так, после введения серотонина (20 мкг/кг) в системный кровоток наблюдалось резкое падение скорости, достигавшее своего максимального значения в течение первых 15-60 секунд. Затем наблюдалось восстановление с последующим кратковременным увеличением уровня скорости кровотока (данный процесс характеризуется как компенсаторная реакция, реализуемая парасимпатическими эффектами серотонина). Описываемый процесс до момента полного восстановления к исходному уровню занимал 5-7 минут (рис. 1).

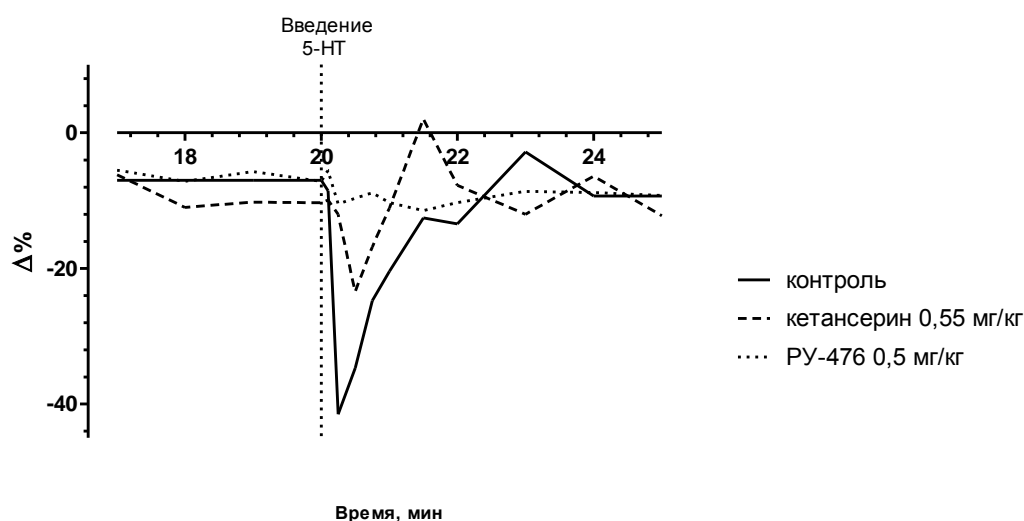


Рис. 1 Влияние кетансерина и соединения РУ-476 в эквимолярных концентрациях на изменение скорости мозгового кровотока ($\Delta\%$), вызванного введением серотонина (20 мкг/кг).

В различных сосудах выраженность серотонинового спазма была неодинаковой, во внутренней сонной артерии максимальное снижение линейной скорости кровотока составляло $36,3 \pm 3,56\%$. Также отмечалось, что при 3х кратной повторности изменения чувствительности тканей не наблюдалось, что соответствует существующим литературным данным [Мирзоян Р.С. и др., 2006]. Изменение скорости кровотока в бассейне мозговых артерий носило несколько более выраженный характер. Так, уровень максимального падения линейной скорости составил $40,3 \pm 4,39\%$ от исходного значения. Используемые 5-НТ_{2А}-антагонисты существенно снижали сосудистые эффекты серотонина. В группе с ципрогептадином скорость кровотока снижалась на $21,3 \pm 4,52\%$ в сосудах внутренней сонной артерии и $18,0 \pm 1,19\%$ в области средней мозговой артерии. Несколько эффективнее в сравнении с ципрогептадином себя проявил кетансерин: скорость кровотока в каротидной системе на фоне серотонина в среднем опускалась на $18,6 \pm 1,72\%$. Однако в мозговых сосудах этого отмечено не было. Соединение РУ-476 на модели серотонин индуцированного спазма внутренней сонной артерии практически в 4 раза снижало спазм вызванный 5-гидрокситриптамимином (при первичном введении 5-НТ). Экспериментальное соединение эффективно уменьшало констрикторные эффекты 5-гидрокситриптамина на $79,8\%$ в сравнении с группой контроля, в области средней мозговой артерии. В целом, полученные результаты позволили сделать вывод, что соединение РУ-476 было более эффективным по способности снижать влияние серотонина на скорость кровотока в системах каротидной и средней мозговой артерий.

Целесообразным также представлялось изучить влияние соединения РУ-476 на эффекты 5-гидрокситриптамина в условиях ишемического расстройства мозгового кровообращения, что связано с изменением чувствительности различных моноаминергических систем в условиях ишемического поражения мозга, где серотонинергическая система не теряет своей активности в отличие от иных систем [Мирзоян Р.С. и др., 1999; Мирзоян Р.С. и др., 2006]. Это, в частности, связано со снижением уровня поступления крови в мозг, что характерно для пусковой фазы приступа мигрени [Мирзоян Р.С. с соавт., 2012]. На модели неполной глобальной ишемии головного мозга несколько возрастал ответ на серотонин, скорость мозгового кровотока снижалась на $47,8 \pm 5,79 \Delta\%$. Действие соединения РУ-476 не претерпело

существенного изменения в сравнении с результатами, полученными на не ишемизированных животных. Так, вещество блокировало действие серотонина на 64,4%. Соединение РУ-476, как и кетансерин, превосходило ципрогептадин по влиянию на сосудистые эффекты 5-гидрокситриптамина в условиях ишемического расстройства мозгового кровообращения практически в 2 раза.

Известно, что основным типом рецепторов, регулирующим серотонин - опосредованное падение системного артериального давления и выраженную брадикардию является 3 тип серотониновых рецепторов [Александрин В.В. с соавт., 2005]. Для 2А подтипа серотониновых рецепторов такой механизм остается до конца не изученным [Dempsie Y., 2008]. В проведенных исследованиях соединение РУ-476 и ципрогептадин не оказывало существенного влияния на гипотензивное действие 5-гидрокситриптамина, что скорее всего, связано с отсутствием существенного влияния 5-НТ_{2А} подтипа на уровень артериального давления в сравнении с парасимпатическими механизмами [Горбунов А.А. с соавт., 2010; Carlos M. V., David C., 2007]. Кетансерин приводил к снижению исходного уровня артериального давления, что обуславливалось наличием у препарата $\alpha_{1A/B}$ -адреноблокирующего действия [Zwieten P.A. et al., 1992]. При этом непосредственное влияние на гипотензивные эффекты серотонина кетансерин не оказывал.

Особое внимание обращает на себя влияние соединения РУ-476 и кетансерина на хронотропное действие серотонина. Полученные в результате экспериментальных исследований данные для кетансерина, скорее всего, связаны с имеющейся у препарата аффинностью к некоторым подтипам 5-НТ₁-серотониновых рецепторов. Так, по литературным данным, возникновение брадикардии опосредуется 5-НТ_{1А} рецептором [Jeggo R.D. et al., 2007].

Пятая глава. Антитромботические свойства соединения РУ-476. 5-НТ_{2А} рецепторы локализируются на мембранах тромбоцитов, что обуславливает их участие в процессах активации и агрегации тромбоцитов [Moerland M. et al., 2011].

В результате изучения антиагрегантного действия для соединения РУ-476 была показана способность эффективно блокировать проагрегантное действие серотонина, не уступая кетансерину и даже превосходя ципрогептадин по уровню проявляемого эффекта (табл. 3). Соединение РУ-476 несколько превосходило препараты сравнения по уровню коллаген - и адреналин - блокирующей активности. В то же время для

кетансерина и соединения РУ-476 была показана активность в тесте АДФ - индуцированной агрегации тромбоцитов, уступавшая при этом кислоте ацетилсалициловой практически в 2 раза.

При изучении антитромботической активности соединения РУ-476 было показано отсутствие влияния данного соединения на неспецифические пути образования тромба.

Таблица 3

Влияние соединения РУ-476, кетансерина, ципрогептадина (в эквимольной концентрации 1 мкМ) и кислоты ацетилсалициловой (100 мкМ) на АДФ-, коллаген-, адреналин - и серотонин - индуцированную агрегацию тромбоцитов кролика.

Изучаемое вещество	Антиагрегантная активность (M±m), Δ%			
	индукторы агрегации			
	АДФ (5 мкМ)	Коллаген (50 мкг/мл)	Адреналин (10 мкМ)	Серотонин (1 мкМ)
кетансерин	-16,2±3,48* [#]	-14,3±2,78*	-17,3±2,99*	-95,6±1,85* [#]
РУ-476	-18,2±2,31* [#]	-30,2±4,35*	-25,6±2,90*	-96,7±0,07* [#]
ципрогептадин	-3,6±0,93*	-12,9±2,07*	-19,8±3,49*	-72,0±3,62*
Кислота ацетил-салициловая	-32,8±4,6* [#]	-54,9±10,94*	-68,4±12,13* [#]	-

Примечания:

* – статистически значимо по отношению к контролю ($p \leq 0,05$, однофакторный дисперсионный анализ с постобработкой тестом Ньюмана-Кеулса)

[#] – статистически значимо по отношению к ципрогептадину ($p \leq 0,05$, критерий Краскела-Уолиса с постобработкой тестом Данна)

Глава шестая. Действие вещества РУ-476 на различные нейромедиаторные системы. Известно, что 5-НТ_{2А} рецепторы широко распространены в центральной нервной системе [Bombardi C., 2012; Stein D. J. et al., 2007], с их участием осуществляется значительное количество процессов. В связи с чем отмечается значительное количество связей серотонинергической системы с иными нейромедиаторными системами [Casarotto P.C. et al., 2010; de Oliveira Sergio T. et al., 2011; Borroto-Escuela D.O. et al., 2014; Huang M. et al., 2014].

Соединение РУ-476 в тестах *in vivo* изучалось в 2 дозах – 0,5 мг/кг (основная доза, выбранная для исследования специфической активности) и 5,0 мг/кг. В

результате проведенной работы показано, что изучаемое соединение не влияло на эффекты никотина и ареколина (холинергическая система), резерпина и клофелина (адренергическая система), изменения двигательной активности и стереотипного поведения, вызванного L-ДОФА (МАО-ингибирующее влияние) (табл. 4).

При изучении влияния соединения РУ-476 на эффекты лигандов дофаминергической нейротрансмиссии для экспериментального соединения не отмечалось изменения эффектов галоперидола и апоморфина. В то же время, соединение РУ-476 приводило к усилению действия фенамина, что, скорее всего, предполагает возможные дофаминергические влияния экспериментального соединения.

Таблица 4

Влияние соединения РУ-476 на эффекты лигандов нейромедиаторных систем.

Тест	Наличие влияния на эффекты индуктора
Серотонинергическая система	
5 гидрокситриптофановый гиперкинез. Влияние на 5-НТ ₂ -рецептор.	↓
Серотонин-индуцированного спазма изолированной подвздошной кишки морской свинки. Влияние на 5-НТ ₃ -рецептор.	0
Карбохолин индуцированного спазма изолированного отрезка пищевода крысы. Влияние на 5-НТ ₄ -рецептор.	0
Холинергическая система	
Влияние на никотиновый тремор	0
Влияние на ареколиновый тремор	0
Дофаминергическая нейротрансмиссия	
Влияние на стереотипное поведение, вызванное апоморфином	0
Влияние на каталептогенный эффект галоперидола	0
Влияние на стереотипное поведение, вызванное фенамином	↑
МАО ингибирующее влияние	
Влияние на изменение двигательной активности и стереотипного поведения, вызванное L-ДОФА	0
ГАМКергическая система	
Влияние на судорожные эффекты пикротоксина	↓
Адренергическая система	
Влияние на гипотермический эффект резерпина	0
Влияние на гипотермический эффект клофелина	0

Примечания.

↑/↓ усиление/ослабление эффектов индуктора

0 отсутствие изменений в эффектах индуктора

На модели «пикротоксиновых судорог» было установлено, что исследуемое соединение снижало эффекты пикротоксина. Учитывая, что пикротоксин является антагонистом ГАМК - рецепторов [Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., 2005], а также свидетельства об опосредованной регуляции 5-НТ_{2А} рецептором ГАМК - ергической нейротрансмиссии [Casarotto P.C. et al., 2010], полученные результаты свидетельствуют о ГАМК - стимулирующем действии соединения РУ-476.

В сериях экспериментов *in vitro*, связанных с изучением влияния на 3 и 4 подтипы серотониновых рецепторов, для соединения РУ-476 значимых эффектов в отношении исследуемых типов рецепторов обнаружено не было. Так, исследуемое соединение в концентрации 1 мкМоль снижало серотонин – индуцированный спазм изолированной подвздошной кишки морской свинки на $-10,8 \pm 0,11 \Delta\%$, практически в 8 раз уступая препарату сравнения ондансетрону.

Дальнейшее изучение сертонинергических эффектов соединения РУ-476 проводилось в тесте *in vivo* (табл. 5). Полученные данные дополняют результаты о 5-НТ_{2А} рецепторной активности соединения РУ-476 [Cuadra GR, Molina VA., 1989; Pranzatelli M.R. et al., 1989].

Таблица 5

Влияние соединения РУ-476 на гиперкинез, вызванный 5 гидрокситриптофаном в дозе 300 мг/кг ($M \pm m$).

Мин.	Количество встряхиваний головой		
	Контроль (5-ГТФ)	РУ-476 (0,5 мг/кг) + 5-ГТФ	РУ-476 (5,0 мг/кг) + 5-ГТФ
10	24.5±4.89	18.0±2.94	12.3±3.21
20	34.0±3.93	24.3±3.13 ^Δ	15.8±1.42 ^Δ
30	21.2±3.23	7.7±1.61 ^Δ	9,7±0,49 ^Δ
40	8.7±1.94	2.3±0.56 ^Δ	6.3±1.43
50	5.8±1.20	2.2±0.79 ^Δ	2,2±0,83 ^Δ
60	3.2±1.25	1.8±0.7	0,3±0,21

Δ - статистически значимо по отношению к контролю ($p \leq 0,05$, однофакторному дисперсионному анализу с постобработкой критерием Ньюмана-Кеулса)

Глава седьмая. Анальгетическая активность соединения РУ 476. Далее проводилось изучение анальгетической активности соединения РУ 476. Известно, что серотонин способен участвовать в деятельности антиноцицептивной системы [Вейн А.М. с соавт., 1999; Вейн А.М. с соавт., 1997], а также является одним из медиаторов

воспалительных процессов [Kato S., 2013; Nau F. Jr et al., 2013]. Так, анальгетическое действие показано для селективных блокаторов 2А подтипа серотониновых рецепторов - ритансерина и кетансерина [Rahman W. et al., 2011].

В связи с этим, особый интерес представляло изучение действия соединения РУ-476 на моделях хронического воспаления индуцированного адьювантом Фрейнда и острого воспаления, вызванного формалином. В результате проведенной серии опытов исследуемое вещество заметно увеличивало уровень порога болевой чувствительности, не уступая по уровню проявляемого эффекта препаратам сравнения цитрогептадину и диклофенаку натрия (рис. 2). Полученные данные позволяют говорить о наличии анальгетической активности РУ-476 на моделях острого и хронического воспаления, что скорее всего, связано с периферическим механизмом обезболивания.

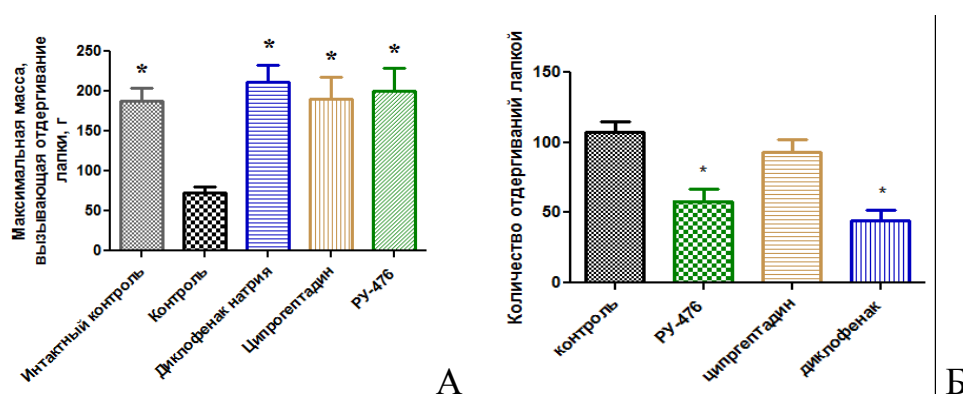


Рис. 2. Влияние соединения РУ-476 (0,5 мг/кг), цитрогептадина (0,35 мг/кг) и диклофенака натрия (10 мг/кг) при внутрибрюшинном введении на величину болевого порога в тестах адьювантной гипералгезии – А и формалиновой гипералгезии - Б (*- статистически значимо по отношению к контрольному показателю ($p < 0,05$; критерий Краскела-Уолиса с постобработкой тестом Данна, $M \pm m$).

Глава восьмая. Общие фармакологические свойства соединения РУ-476. В завершении работы была проведена оценка нейротоксикологического действия соединения РУ-476 в дозах используемых для исследования общей и специфической активностей (0,5 и 5,0 мг/кг). Отмечалось увеличение груминга и выходов в центр в тесте «открытое поле», в высокой дозе незначительно снижалась двигательная активность мышей. Некоторое увеличение порога болевой чувствительности

соотносится с ранее полученными результатами в блоке изучения анальгетической активности вещества.

В девятой главе проводится обсуждение полученных результатов. Проведенное исследование установило, что производные N⁹-замещённые имидазо[1,2-а]бензимидазола проявляли 5-HT_{2A} антагонистическую активность различной степени выраженности. Присутствие 4-метоксифенила у второго атома углерода гетероциклического ядра и диэтиламиноэтила в положении N⁹ обуславливало наличие наиболее выраженного серотонин блокирующего действия. Так, наибольший вклад в численном выражении составил -52,7% (4-метоксифенила). Из физико-химических свойств молекул наиболее значимым стали зарядовые показатели молекул, в частности минимальный отрицательный и средний заряды заместителя у 9-ого атома азота. Полученные данные согласуются с информацией о местах наиболее вероятного присоединения лигандов и участвующих в процессе аминокислотах [Shapiro D.A. et al., 2007; Roth B.L., 2006; Laura Cristina Verumen et al., 2012].

Результатом проведенного поиска явилось определение 2 наиболее активных соединений (РУ-476 и РУ-30), из которых только соединение РУ-476 превосходило кетансерин по уровню 5-HT_{2A}-серотониноблокирующей активности, ингибирующей активности, широте терапевтического действия и имело более низкий уровень токсичности. Таким образом, соединение под лабораторным шифром РУ-476 было выбрано для дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

Для соединения РУ-476 была изучена способность снижать вызванное серотонином падение скорости кровотока как на интактных животных, так и в условиях ишемического поражения, оказывая более выраженный эффект, чем у ципрогептадина и кетансерина [Мирзоян Р.С. и др., 1999; Мирзоян Р.С. и др., 2006]. В дальнейшем были изучены антитромботические свойства соединения РУ-476, в которых показаны антиагрегантные эффекты исследуемого вещества, что связано со значительной концентрацией 5-HT_{2A} рецепторов на мембранах тромбоцитов [Moerland M. et al., 2011]. Сходные результаты представлены в литературных источниках [Adams JW. et al., 2008]. При этом эффектов на неспецифических моделях экспериментального тромбоза обнаружено не было, что скорее всего связано с отсутствием серотонинового механизма в используемых тестах. Комплекс методов in

vivo и in vitro позволил изучить поливариантность механизмов рецепторного взаимодействия соединения РУ-476, в частности, способности изменять эффекты фенамина, пикротоксина и 5-гидрокситриптофана. Результаты изучения анальгетического действия соотносятся с уже имеющимися данными для 5-НТ_{2А}-антагонистов [Benekareddy M. et al., 2011; Dhonnchadha B.A.N. et al., 2002; Quesseveur G. et al., 2012; Massé F. et al., 2006; Rahman W. et al., 2011; Okamoto K. et al., 2005; Kostadinov I.D. et al., 2012; Chae E. et al., 2012]. В многопараметровом исследовании по Irwin [S. Irwin, 1964] для соединения РУ-476 в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг отмечалось повышение противотревожного действия и некоторое увеличение порога болевой чувствительности, что согласуется с результатами полученными ранее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производные имидазо[1,2- α]бензимидазола, содержащие циклические и нециклические алкильные остатки в боковой цепи, присоединенные к атому N⁹, а также алкильные и арильные заместители в C² положении, проявляют 5-НТ₂-серотониноблокирующую активность различной степени выраженности. Показано, что уровень серотониноблокирующей активности коррелирует с показателями заряда азотсодержащего радикала в положении N⁹. Диэтиламиноэтил и метоксифенил в N⁹ и C² положениях вносят наиболее значимый вклад в уровень фармакологической активности. Установлено, что соединение РУ-476 (N⁹-пиперидиноэтил замещенное имидазо[1,2- α]бензимидазола) по уровню 5-НТ_{2А}-антагонистической активности превосходит ципрогептадин и равен кетансерину, а по показателю LD₅₀ относится к классу умеренно токсичных веществ. Соединение РУ-476 снижает серотонин индуцированную активацию и агрегацию тромбоцитов. Антитромботическое действие исследуемое соединение не оказывает. Соединение РУ-476 снижает серотонин индуцированное падение скорости кровотока, повышает порог болевой чувствительности, а также изменяет эффекты пикротоксина, фенамина и 5-гидрокситриптофана.

ВЫВОДЫ

1. Производные имидазо[1,2- α]бензимидазола содержащие в положении N⁹ диэтиламиноэтильный, пиперидиноэтильный и морфолиноэтильный заместители проявляют 5-НТ_{2А}-блокирующую активность различной степени выраженности.

2. Высокая 5-HT_{2A}-блокирующая активность в ряду N⁹-замещенных имидазо[1,2-а]бензимидазола определяется наличием 4 метоксифенильного заместителя в С² положении, а также диэтиламиноэтильного заместителя в N⁹ положении. Выраженность эффекта исследуемого ряда соединений также коррелирует с зарядом заместителя в положении N⁹. Максимальная серотонинблокирующая активность в отношении 2A подтипа серотониновых рецепторов выявлена у соединения РУ-476 - 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил) имидазо [1,2-а] бензимидазола.

3. Соединение РУ-476 в дозе 0,5 мг/кг способно устранять эффекты серотонина на скорость кровотока на моделях "спазма мозговых сосудов, вызванные серотонином" у интактных крыс и животных с ишемией головного мозга, превосходя эффекты ципрогептадина в 2 раза и в равной степени с кетансеринном.

4. Вещество РУ-476 *in vitro* в концентрации 1 мкМ по способности снижать серотонин индуцированную агрегацию тромбоцитов равен кетансерину и превосходит ципрогептадин. Вещество РУ-476 и препараты сравнения кетансерин и ципрогептадин в равной степени подавляют адреналин-, коллаген- и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

5. При изучении действия соединения РУ-476 на эффекты лигандов нейромедиаторных систем в тестах *in vitro* изучаемое вещество не демонстрировало активности в отношении 3 и 4 типов серотониновых рецепторов. В тестах *in vivo* исследуемое соединение уменьшало судорожные эффекты пикротоксина и пролонгировало стереотипию, вызванную фенамином, а также снижало уровень гиперкинеза, вызванного 5-гидрокситриптофаном, но не влияло на эффекты никотина, ареколина, галоперидола, L-ДОФА, резерпина, клофелина и апоморфина.

6. Соединение РУ-476 в дозе 0,5 мг/кг на моделях хронического воспаления индуцированного адьювантом Фрейнда и острого воспаления, вызванного формалином, увеличивало уровень болевого порога животных в равной степени с ципрогептадином и диклофенаком натрия.

7. Экспериментальное вещество под лабораторным шифром РУ-476 относится к классу умеренно токсичных соединений. Величина LD₅₀ для соединения РУ-476 составляла 77,6 (68,6-87,9) мг/кг.

8. При изучении нейротоксикологических свойств по S. Irwin соединение РУ-476 в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг не оказывало влияния на рефлексы и вегетативные эффекты. При этом отмечалось повышение порога болевой чувствительности, а также увеличение груминга и количества выходов в центр в установке "открытое поле".

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты позволяют считать целесообразным проведение дальнейшего поиска соединений с 5-НТ_{2А} - антагонистической активностью среди производных N⁹-замещённых имидазо[1,2-а]бензимидазола, а также рекомендовать для дальнейших расширенных доклинических фармакологических исследований соединение под лабораторным шифром РУ-476.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Минобрнауки:

1. Анисимова, В. А. Синтез и фармакологическая активность хлоридов 3-(N,N-дизамещенных) ацетамидов-1-R-2-аминобензимидазолия / В. А. Анисимова, А.А. Спасов, В.А. Косолапов, И.Е. Толпыгин, Л.В. Ельцова, А. Ф. Кучерявенко, Л.В. Науменко, Н.А. Гурова, К.В. Ленская, Д.С. Яковлев, **Д.В. Мальцев**, Т.М. Митина, О.Ю. Гречко // Химико-фармацевтический журнал – 2012. - Т: 46, № 9. – С. 6-10.

2. Спасов, А. А. Синтез и фармакологическая активность амидов 2-амино-3-индолакриловой кислоты / А.А. Спасов, Д.С. Яковлев, К.Ф. Суздальев, В.А. Косолапов, А. Ф. Кучерявенко, Н.А. Гурова, О.Ю. Гречко, Л.В. Науменко, Н.А. Колобродова, Т.М. Митина, **Д.В. Мальцев**, М.Н. Бабакова // Химико-фармацевтический журнал – 2012. - Т: 46, № 10. – С. 8-13.

3. Анисимова, В. А. Синтез и фармакологическая активность амидов 2,3-дигидроимидазо 2,3,4,10-тетрагидропиримидо [1,2- А] –бензимидазолил-N-уксусных кислот / В. А. Анисимова, А.А. Спасов, В.А. Косолапов, И.Е. Толпыгин, Е.В. Тибирькова, О.А. Салазникова, В.А. Кузнецова, Н.А. Гурова, К.В. Ленская, Д.С. Яковлев, **Д.В. Мальцев**, Н.А. Колобродова, Т.М. Митина, О.Ю. Гречко // Химико-фармацевтический журнал – 2012. - Т: 46, № 11. – С. 15-20.

Статьи в журналах и сборниках материалов конференций:

4. **Мальцев, Д.В.** 5-НТ₂ блокирующая активность в рядах амид замещенных бензимидазола / **Д.В. Мальцев**, Д.С. Яковлев // Актуальные проблемы

экспериментальной и клинической медицины. Сборник 69. – Волгоград, 2011. – С. 201.

5. **Мальцев, Д.В.** Влияние производных хлорид 3-(N,N-дизамещенных) ацетамидов-1-R-2-аминобензимидазолия на 2 тип серотониновых рецепторов тромбоцитов / **Д.В. Мальцев**, Д.С. Яковлев, В.А. Анисимова, И.Е. Толпыгин // Вестник ВолгГМУ: приложение (материалы III Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых «методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии»).- Волгоград, 2011. – С. 13-14.

6. Мальцев, Д. В. Конденсированные производные азолов, как блокаторы 5-НТ_{2А} рецепторов / **Д. В. Мальцев**, Д.С. Яковлев, В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин // Материалы юбилейной 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». 11-14 апреля 2012 г. – Волгоград, 2012. – С. 332.

7. Сигаева, Н. К. Настройка методики для изучения реакции церебрального микроциркуляторного русла на серотонин / Н.К. Сигаева, А.И. Никитин, **Д.В. Мальцев** // Материалы юбилейной 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». 11-14 апреля 2012 г. – Волгоград, 2012. – С. 348-349.

8. Яковлев, Д.С. 5-НТ₂ антагонистические свойства новых гуанидин содержащих соединений / Д.С. Яковлев, **Д.В. Мальцев**, А.И. Ращенко // Сборник материалов конгресса (тезисы докладов) 23–27 апреля 2012 г. – Москва, 2012. – С. 441.

9. **Мальцев, Д.В.** Поиск 5-НТ_{2А}-антагонистов в ряду производных конденсированных азолов / **Д.В. Мальцев**, Д.С. Яковлев, В.А. Анисимова // IV съезд фармакологов России «инновации в современной фармакологии. Материалы съезда. 18 – 21 сентября 2012 года. – Волгоград, 2012. – С. 126-127.

10. **Мальцев, Д.В.** Изучение острой токсичности соединений антагонистов 5-НТ₂-рецепторов / **Д.В. Мальцев** // XVI Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. – Волгоград, 2011. – С. 26-27.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-НТ – 5-гидрокситриптамиин, серотонин

5-ГТФ – 5-гидрокситриптофан

АДФ – аденозиндифосфорная кислота

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

L-ДОФА – *L*-3,4-диоксифенилаланин

МАО – моноаминооксидаза

МАЛЬЦЕВ ДМИТРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

**5-НТ_{2А}-АНТАГОНИСТЫ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук