

Гайсина Гульнара Галиевна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ
И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ЗАМЕЩЕННОГО
ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград, 2023 г.

Работа выполнена на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Никитина Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Вахитова Юлия Венеровна, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории фармакологической генетики отдела фармакологической генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Зырянов Сергей Кенсаринвич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по адресу 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Среди всех психических расстройств депрессивные расстройства, наряду с тревожными, являются наиболее распространенными (279,6 миллионов случаев в 2019 г.) и вносят самый большой вклад в глобальное бремя болезней (37,3%) по количеству лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). В Российской Федерации психические (в том числе депрессивные) расстройства отнесены к социально-значимым заболеваниям¹, поэтому вопросы их терапии являются важнейшей задачей здравоохранения.

Основным способом коррекции депрессивных расстройств является терапия антидепрессантами, однако убедительных доказательств большей эффективности какого-либо класса антидепрессантов получено не было (Ахапкин, 2021). Поэтому при определении оптимальной стратегии лечения используется персонализированный подход (Qaseem, 2023), подразумевающий, в том числе, выбор наиболее подходящего антидепрессанта исходя из особенностей его фармакодинамического спектра и механизма действия. Соответственно, потребность в разработке новых препаратов для лечения депрессивных расстройств только увеличивается.

Вот уже более века поиск новых биологически активных соединений тесно связан с гетероциклическими соединениями ввиду их широкой распространенности в природе и высокой реакционной способности. Более 90% новых лекарственных препаратов содержат в своей структуре гетероциклы (Dua, 2011). Особый интерес привлекают серосодержащие гетероциклы, продемонстрировавшие превосходный терапевтический потенциал и ставшие основой для многих лекарственных препаратов. В частности, на основе 5- и 6- членных S-гетероциклов были разработаны такие широко применяемые препараты как ралоксифен, клопидогрел, ритонавир, розиглитазон, тиабендазол, а также дулоксетин, оланзапин и другие (Pathania, 2019). 4-Членные S-гетероциклы (тиетаны) менее изучены (Cargoccia, 2014; Pathania, 2019), пока тиетаносодержащих лекарственных препаратов не зарегистрировано, тем не менее, интерес исследователей к этому классу неуклонно растет, особенно в последние годы. По данным базы Reaxys, изучению тиетанов посвящено в общей сложности 3822 источника (по данным на март 2021 г.), причем количество публикаций с каждым годом растет. Производные тиетана проявляют различные виды биологической активности (Pathania, 2019) и являются малотоксичными (Ried, 1984), поэтому могут послужить основой для создания новых лекарственных препаратов «*first in class*». В результате исследований, выполненных совместно учеными Волгоградского государственного медицинского университета и Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ), были найдены производные тиазоло[2,3-f]пурина и их аналогов, проявляющие антидиабетические свойства (Спасов, 2017), а также 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона гидрохлорид, проявляющий антитромботические свойства (Spasov, 2022) и ставший основой для разработки отечественного препарата Ангикур (находится на 3 фазе клинических исследований). Наличие тиетанового кольца в структуре молекулы может повышать ее стабильность, а увеличение степени его окисления – активность соединения, хотя убедительных доказательств на сегодняшний день пока не получено. По данным базы Reaxys (на март 2021 г.), для производных тиетана описаны 44 потенциальные мишени, а для производных тиетан-1,1-диоксида – 160. Кроме того, изучение возможности использования тиетан-3-ол-а и его производных в качестве изостерического заместителя функциональной карбоксильной группы продемонстрировало способность тиетан-3-ол-а снижать кислотность, повышать липофильность и облегчать прохождение соединений

¹ Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 N 715 (ред. от 31.01.2020) «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»

через биологические мембраны, что особенно актуально при разработке молекул, оказывающих влияние на центральную нервную систему (Lassalas, 2017). Поэтому многообещающим представляется изучение нейрорепродуктивной активности тиетанов.

В результате систематических исследований в БГМУ был найден перспективный класс 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов, характеризующихся низкой токсичностью, выраженной антидепрессивной активностью (Иванова, 2011; Клен, 2017а) и, вероятно, мультимодальным механизмом действия (Иванова, 2012). Учитывая современную тенденцию к разработке антидепрессантов с полимодальным механизмом действия и активность этого класса, 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды представляют интерес для поиска в их ряду новых молекул-кандидатов в лекарства с антидепрессивной активностью.

Степень разработанности проблемы

Тиетаны – это насыщенные гетероциклические соединения, имеющие в своей структуре 4-членное кольцо, образованное тремя атомами углерода и одним атомом серы. Известны несколько способов синтеза тиетанов (Ху, 2020), а также их природные источники – тиетансодержащие соединения, которые были обнаружены в секрете анальных желез кунных (Setzer, 2008), в некоторых растениях (*Tribus Arctotideae*), в сланцевом масле и, в небольших количествах, в нефтяных месторождениях (Ried, 1984). Среди серосодержащих гетероциклических соединений тиетаны остаются наименее изученными как по сравнению с остальными S-гетероциклами, так и с 4-членными гетероциклами, содержащими в качестве гетероатома кислород (оксетаны) или азот (азетидины) (Cargoccia, 2014; Pathania, 2019). Среди тиетанов найдены вещества с различными видами биологической активности: антибактериальной (Шумадалова, 2018; Cohen, 2017; Клен, 2002; Meshcheryakova, 2021; Meshcheryakova), противогрибковой (Клен, 2002; Meshcheryakova, 2021; Meshcheryakova), противовирусной (Chu, 2006; Pribut, 2020), иммуномодулирующей (Катаев, 1996; Khaliullin, 2001), противовоспалительной (Khaliullin, 1993), антиоксидантной (Халиуллин, 2021; Khaliullin, 2020), противодиабетической (Спасов, 2017; Khaliullin, 2017), антиагрегантной (Саитгалина, 2008; Khaliullin, 2018; Khaliullin, 2020), противоопухолевой (Aubry, 2011), антигипертензивной (Катаев, 2014; Спасов, 2017) и антидепрессивной (Иванова, 2011; Клен, 2008а; Клен, 2008b; Клен; Клен, 2017b). Однако лекарственных препаратов на основе тиетанов пока не зарегистрировано, один лекарственный препарат (Ангипур) находится на 3 стадии клинической апробации (Фитилёв, 2022).

В исследованиях *in vitro* установлено, что введение тиетанового кольца в структуру молекулы может способствовать улучшению ее фармакокинетических характеристик (повышению липофильности) (Lassalas, 2017).

Следует также отметить, что в структуре большинства изученных соединений, описанных в литературных источниках, тиетановый цикл, не являясь основным, выступает в роли заместителя, а биологическая активность собственно тиетанов и их производных мало изучена. В настоящее время, оценка биологической активности производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида проводится в БГМУ.

Цель исследования – поиск в ряду новых производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида антидепрессантов, изучение характера и механизма психотропного действия молекулы-лидера.

Задачи

1. Дать прогностическую оценку острой токсичности, токсических рисков, фармакокинетических параметров и фармацевтического потенциала новых производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида *in silico*; изучить острую токсичность молекул *in vivo* при внутривенном введении.

2. Провести скрининг новых производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида в тестах «принудительное плавание» (forced swimming test, FST), «подвешивание за хвост» (tail suspension test, TST) и исследовать спектр психотропных эффектов соединений в базовых поведенческих тестах.

3. Охарактеризовать широту терапевтического действия молекулы-лидера, рассчитав ее среднюю эффективную дозу и терапевтический индекс.
4. Изучить механизм антидепрессивного действия молекулы-лидера в тестах нейрофармакологического взаимодействия.
5. Исследовать психотропную активность молекулы-лидера на моделях депрессивно-подобного состояния у крыс (метод «резидент-интродер», «резерпиновая депрессия») в сравнении с референтными антидепрессантами.
6. Изучить влияние молекулы-лидера на уровень маркеров апоптоза в гиппокампе крыс с использованием метода иммуногистохимического окрашивания.

Научная новизна исследования

Впервые изучена антидепрессивная активность восьми новых производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида – 3-этокситиаган-1,1-диоксида (Н199/1), 3-пропокситиаган-1,1-диоксида (Н17), 3-изобутокситиаган-1,1-диоксида (Н222), 3-(трет-бутокси)тиаган-1,1-диоксида (Н214), 3-(бензилокси)тиаган-1,1-диоксида (Н215), 3-((4-метоксибензил)окси)тиаган-1,1-диоксида (Н216), 3-этилсульфанилтиаган-1,1-диоксида (Н121), 3-этилсульфонилтиаган-1,1-диоксида (Н123) – при однократном и длительном введении мышам-самцам. В скрининговых поведенческих тестах показано, что все изученные производные проявляют антидепрессивные свойства при длительном введении, а наиболее выраженный эффект, сопоставимый с амитриптилином и превосходящий флуоксетин, оказывал 3-этокситиаган-1,1-диоксид (соединение Н199/1).

Впервые исследованы параметры острой токсичности восьми новых производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида *in silico* («GUSAR») и *in vivo* при внутрибрюшинном введении мышам-самцам, рассчитаны их полудетальные дозы. Установлено, что изученные производные относятся к малотоксичным и практически нетоксичным веществам.

Прогноз *in silico* показал отсутствие у молекул токсических рисков (мутагенного, канцерогенного, раздражающего эффектов, репродуктивной токсичности) и структурных аналогов среди существующих лекарственных средств («Osiris DataWarrior» / «Osiris property explorer»), а также способность хорошо абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте («SwissADME»).

Установлено, что соединения Н123, Н199/1 и Н214 повышают исследовательскую активность животных, Н17, Н121, Н123, Н214 и Н222 проявляют анальгетическую активность, а Н215 – анксиолитические свойства. Все восемь новых производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида не оказывают угнетающего эффекта на центральную нервную систему.

Впервые изучен диапазон эффективных доз молекулы-лидера – Н199/1, рассчитаны его средняя эффективная доза и терапевтический индекс. В тестах нейрофармакологического взаимодействия установлено, что механизм психотропного действия молекулы-лидера Н199/1 связан со стимуляцией серотонинергических 5HT_{1A}-и/или блокадой 5HT_{2A/2C}- рецепторов, α₂-адренорецепторов и холинорецепторов, а также усилением серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии, что позволяет отнести его к группе атипичных антидепрессантов.

Впервые продемонстрирована способность Н199/1 значительно корректировать проявления депрессивно-подобного состояния у крыс на моделях «резидент-интродер» и «резерпиновая депрессия». Установлено, что на модели резерпин-индуцированной депрессии у крыс Н199/1 оказывал нейропротективное действие, снижая уровень маркеров апоптоза в гиппокампе.

Научно-практическая ценность работы

Экспериментально установлено, что восемь новых производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида, отличающиеся как по длине боковой цепи, так и по характеру заместителя, проявляют антидепрессивные свойства и являются малотоксичными / практически нетоксичными веществами; 5 из 8 производных 3-замещенного тиаган-1,1-

диоксида (Н17, Н121, Н123, Н214 и Н222) оказывают анальгетическое действие; 1 производное (Н215) проявляет анксиолитические свойства.

В ряду новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида отобрана и изучена молекула-лидер с антидепрессивной активностью – 3-этокситиапан-1,1-диоксид (Н199/1), превосходящая референтные препараты по терапевтическому индексу (флуоксетин в 8-12 раз и amitриптилин в 11-16 раз по длительности иммобилизации (ДИМ) в FST и индексу депрессивности (ИД) соответственно). В экспериментах *in vivo* установлено, что Н199/1 обладает мультимодальным механизмом психотропного действия, связанным с влиянием на серотонинергическую, норадренергическую, дофаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию (5НТ1А- и/или 5НТ2А/2С-, α 2-адренорецепторы и холинорецепторы). Выраженный антидепрессивный эффект 3-этокситиапан-1,1-диоксида (Н199/1), не уступающий референтным препаратам (флуоксетину / amitриптилину), подтвержден *in vivo* на двух моделях депрессивно-подобного состояния у крыс: «резидент-интродер» и «резерпиновая депрессия», также с использованием метода иммуногистохимического окрашивания продемонстрированы нейропротективные свойства молекулы.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего направленного химического синтеза, изучения связи структура-активность и поиска в ряду 3-замещенных тиапан-1,1-диоксидов веществ с психотропной и нейропротекторной активностью, а также проведения комплекса доклинических исследований молекулы-лидера – 3-этокситиапан-1,1-диоксида (Н199/1) с целью разработки нового средства для лечения депрессивных расстройств.

Методология и методы исследования

Проведен комплекс исследований по изучению психотропной активности и первичных токсикологических свойств новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида на белых нелинейных мышах и крысах. Используются релевантные, информативные методы компьютерной химии (Lagunin, 2011; Daina, 2017; Sander, 2015; Sander, 2017) и экспериментальной фармакологии, традиционно применяемые с этой целью (Андреева, 2005; Миронов, 2012), токсикологические методы, а также модели депрессивно-подобных состояний у животных, позволяющие охарактеризовать антидепрессивный эффект. При работе с животными были соблюдены требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях², и Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств³. Дополнительно были использованы гистологические, иммунологические и биохимические методы.

Статистическая обработка данных реализована в программе «Statistica 13.3» («TIBCO Software Inc.», США) и включала методы описательной статистики, а также непараметрические методы межгруппового анализа с расчетом Н-критерия Краскела-Уоллиса, U-критерия Манна-Уитни, критерия Фридмана и W-критерия Уилкоксона.

Связь диссертации с основными научными темами университета

Исследования, проведенные в рамках данной диссертационной работы, соответствуют плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств» и выполнены на средства гранта в форме субсидий в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых (2022 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изученные новые производные 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида проявляют антидепрессивные свойства при внутрибрюшинном введении; являются

² Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS №123 от 18.03.1986 года)

³ Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 года №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»

низкотоксичными соединениями (IV-V классы опасности по классификации К.К. Сидорова), как по данным экспериментальной оценки при внутрибрюшинном введении мышам-самцам, так и по результатам прогноза *in silico* (при внутрибрюшинном и пероральном введении). По расчетам *in silico* для изученных соединений прогнозируется отсутствие токсических рисков (мутагенного, канцерогенного, местнораздражающего действия и репродуктивной токсичности), высокая степень абсорбции при пероральном приеме и благоприятный фармацевтический потенциал (соответствуют правилам Липинского и Вебера).

2. В ряду 8 новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида выделена малотоксичная молекула-лидер – 3-этокситиапан-1,1-диоксид (Н199/1), проявляющая высокую антидепрессивную активность, сравнимую с амитриптилином при однократном и длительном внутрибрюшинном введении, и превосходящая препараты сравнения по терапевтическому индексу (в 8-12 раз флуоксетин и в 11-16 раз амитриптилин [по ИД и ДИМ FST соответственно]).

3. Психотропное действие 3-этокситиапан-1,1-диоксида (Н199/1) подобно механизму действия атипичных антидепрессантов и обусловлено стимуляцией 5HT_{1A}-рецепторов и/или блокадой серотониновых 5HT_{2A/2C}-рецепторов, α 2-адренорецепторов и холинорецепторов, а также, в целом, усилением серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии.

4. 3-Этокситиапан-1,1-диоксид (Н199/1) эффективно корригирует проявления депрессивно-подобных состояний у крыс. На модели «резидент-интродер» он статистически значимо повышал социальную активность, снижал субмиссивное поведение крыс и препятствовал формированию поведения отчаяния. На модели «резерпиновая депрессия» Н199/1 статистически значимо устранял патогномичные симптомы: ангедонию, дефицит самоухода, препятствовал потере массы тела крыс и развитию поведения отчаяния, а также оказывал нейропротективное действие, снижая уровень апоптоза в зонах СА1-СА4 и зубчатой извилине гиппокампа крыс). Антидепрессивный эффект Н199/1 на обеих моделях депрессии сравним по выраженности с амитриптилином и флуоксетином, но имеет отличительные особенности (отсутствие анорексигенного действия, протективное действие в отношении потери массы тела, не связанное с повышением потребления пищи, и высокая способность повышать активный контроль над социальной средой (социальное взаимодействие)).

Внедрение результатов диссертации

Полученные в ходе работы над диссертацией результаты используются в научно-исследовательской работе кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ в области поиска новых биологически активных веществ с антидепрессивной активностью (акты внедрения от 10.02.2023). Результаты проведенных исследований обсуждаются в рамках практических занятий по фармакологии и фармацевтической химии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством наблюдений, применением валидных и общепринятых методов исследования и статистического анализа, соблюдением рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств.

Основные результаты работы были доложены на 80-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2015 г.), 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016 г.), Съезде молодых терапевтов, посвященном 185-летию со дня рождения С.П. Боткина (XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2017 г.), 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2017 г.), III

Всероссийском молодежном научном форуме «Наука будущего - наука молодых» (Нижний Новгород, 2017 г.), 83-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2018 г.), 84-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2019 г.), XXIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященной 25-летию медицинского факультета СПбГУ (Санкт-Петербург, 2020), международной конференции «3rd International Conference of IPharmS» (Тегеран, Иран, 2021 г.), 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития фармацевтической науки и образования», посвященной 30-летию Независимости Казахстана и 40-летию со дня образования кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии (Шымкент, Республика Казахстан, 2021 г.), международной конференции «5th International Congress of Pharmacy-Updates» и «4th Annual Conference of IPharmS» (Тегеран, Иран, 2022 г.), 80-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2022 г.), Международной научно-практической конференции «Фармацевтическая наука XXI века: актуальные проблемы и перспективы их решений» (Уфа, 2022), 81-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из которых 6 – в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в поиске и изучении литературных источников по теме диссертационного исследования, выполнении экспериментов, первичной обработке и статистическом анализе экспериментальных данных, описании результатов исследований, подготовке научных публикаций и текста диссертации. Автор принимал активное участие в планировании исследований, разработке экспериментальных протоколов и анализе полученных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 14 таблицами и 72 рисунками и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы (включает 149 источников, из которых 115 – зарубежные), список рисунков и список таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** представлен обзор литературных источников по теме диссертационного исследования: описаны современные представления о патогенезе депрессивных расстройств, подходы к их терапии и поиску новых антидепрессантов, охарактеризован терапевтический потенциал тиадансодержащих соединений.

Во **второй главе** описаны материалы и методы диссертационного исследования. Исследования проводили на половозрелых нелинейных белых мышах-самцах (n=1075, массой 18-25 г), самцах (n=188, массой 200-400 г) и самках (n=36, массой 200-250 г) белых крыс (ИП Тулупов А.А.), содержащихся в виварии с 12-часовым световым режимом (08:00-20:00) на стандартной полнорационной диете (экструдированный комбикорм для лабораторных животных ГОСТ Р 50258-92). Содержание и манипуляции с лабораторными животными соответствовали рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS No.123, 1986) и Правилам надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств (Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 года №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»). Эксперименты, выполненные в рамках диссертационного исследования, были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №9 от 28.10.2020 г.).

В работе была изучена активность 8 новых производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида, синтезированных на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ⁴: 3-этокситиадан-1,1-диоксида (Н199/1), 3-пропокситиадан-1,1-диоксида (Н17), 3-изобутокситиадан-1,1-диоксида (Н222), 3-(трет-бутокси)тиадан-1,1-диоксида (Н214), 3-(бензилокси)тиадан-1,1-диоксида (Н215), 3-((4-метоксибензил)окси)тиадан-1,1-диоксида (Н216), 3-этилсульфанилтиадан-1,1-диоксида (Н121), 3-этилсульфонилтиадан-1,1-диоксида (Н123). Соединения вводили внутривентриально (в/в) в дозах 2 мг/кг и эквимолярных 10 мг/кг амитриптилина (4,9, 5,2, 6,4, 5,7, 7,7, 8,8, 6 и 6 мг/кг соответственно). В качестве референтных препаратов на разных этапах исследования были использованы амитриптилин 10 мг/кг в/в; флуоксетин 10 мг/кг в/в; имипрамин 10 мг/кг в/в; моклобемид 40 мг/кг в/в; диазепам 1 мг/кг в/в.

На первом этапе исследования оценивали первичные токсикологические характеристики новых производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида – рассчитывали токсические риски *in silico* (с использованием программ «Osiris DataWarrior» (Sander, 2015), «Osiris property explorer» (Sander, 2017)) и среднелетальные дозы (LD₅₀) *in silico* (с использованием онлайн-сервиса «GUSAR» (Lagunin, 2011)) и *in vivo* (при однократном в/в введении мышам-самцам (Прозоровский, 1962)). Дополнительно проводили прогноз фармакокинетических свойств исследуемых соединений с использованием программы «SwissADME» (Daina, 2017).

На втором этапе была изучена первичная фармакологическая активность новых производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида при в/в введении белым мышам-самцам с использованием скрининговых поведенческих тестов. Для первичной оценки антидепрессивной активности применяли TST (Steru, 1985) и FST в модификации Е.В. Щетинина и соавторов (Щетинин, 1989). Для исследования спектра психотропной активности молекул применяли тесты «открытое поле» (ОП), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (Вальдман, 1984; Sestakova, 2014), «горячая пластина» (ТПП), «вращающийся стержень» / «ротарод» (Миронов, 2012). По результатам первичной

⁴ Выражаем искреннюю благодарность проф., д.фарм.н. Ф.А. Халиуллину, проф., д.фарм.н. Е.Э. Клен и другим сотрудникам кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ за синтез и предоставление соединений для настоящего исследования

фармакологической характеристики определяли наиболее активный 3-замещенный тиаган-1,1-диоксид.

На третьем этапе исследовали широту терапевтического диапазона молекулы-лидера при в/б введении мышам-самцам, рассчитывали ее среднюю эффективную дозу (ЕД₅₀) (Прозоровский, 1962) и терапевтический индекс (ТИ).

На четвертом этапе изучали механизм антидепрессивного действия молекулы-лидера *in vivo* в тестах нейрофармакологического взаимодействия с резерпином (2,5 мг/кг в/б) (Bourin, 1990; Wang, 2014), 5-окситриптофаном (5-ОТФ, 50 и 300 мг/кг в/б), галоперидолом (1 мг/кг подкожно (п/к)), леводопой (140 и 700 мг/кг в/б), апоморфином (10 мг/кг в/б), клонидином (0,3 мг/кг в/б), пикротоксином (6 мг/кг п/к), ареколином (6 мг/кг п/к) (Андреева, 2005; Миронов, 2012), кетансеринем (5 мг/кг в/б), WAY100635 (0,1 мг/кг в/б), ондансетроном (1 мг/кг в/б) и йохимбином (1 мг/кг в/б) (Colla, 2012; Karim, 2018).

На пятом этапе проводили углубленное изучение антидепрессивного эффекта молекулы-лидера на моделях депрессивно-подобного состояния у крыс «резерпиновая депрессия» (Antkiewicz-Michaluk, 2015), (Park, 2018) и «резидент-интродер» (Koolhaas, 2013). Дополнительно методом иммуногистохимического окрашивания определяли содержание маркеров-регуляторов апоптоза (GFAP⁵, Bcl-2⁶) в гиппокампе крыс для оценки нейропротективной активности соединения.

Статистическую обработку и графическое представление полученных результатов проводили при помощи компьютерных программ «Statistica 13.3» («TIBCO Software Inc.», США) и «GraphPad Prism 8.0.1» («GraphPad Software», США). Оценивали характер распределения (критерии Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Уилка, распределение было отличным от нормального), рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (IQR); для сравнения групп использовали непараметрический дисперсионный анализ (Н-критерий Краскелла-Уоллиса, критерий Фридмана), для post-hoc анализа использовали U-критерий Манна-Уитни и W-критерий Уилкоксона (апостериорные критерии) (White, 2019). Результаты считали статистически значимыми при уровне доверительной вероятности $p < 0,05$.

В **третьей главе** описаны результаты первичной токсикологической и фармакологической характеристики 8 новых производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида, исследования широты терапевтического действия, механизма антидепрессивного действия и углубленного изучения антидепрессивного эффекта молекулы-лидера (Н199/1) на моделях депрессивно-подобного состояния у крыс.

По результатам прогноза *in silico* все изученные производные 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида характеризуются отсутствием токсических рисков (мутагенного, канцерогенного, раздражающего действия и репродуктивной токсичности) и лекарственных средств со схожей структурой («Osiris DataWarrior», «Osiris property explorer»). *In silico* тестирование в онлайн-сервисах «GUSAR» и «SwissADME» показало, что все соединения относятся к IV-V классу токсичности по классификации OECD⁷ и хорошо абсорбируются при пероральном введении.

Оценка острой токсичности 8 новых производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида при однократном в/б введении белым мышам-самцам *in vivo* подтвердила расчетные данные – все изученные производные являются малотоксичными или практически нетоксичными соединениями (Сидоров, 1973) (Таблица 1).

В результате скрининга в ряду новых производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида антидепрессивные свойства были выявлены у всех 8 изученных соединений: при 14-кратном в/б введении мышам-самцам Н17, Н121, Н123, Н199/1, Н214, Н215, Н222

⁵ Глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein)

⁶ Антиапоптотический белок семейства В-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2)

⁷ Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development)

снижали индекс депрессивности (ИД) на 11-33% соответственно, Н123, Н199/1 и Н214 – длительность иммобилизации (ДИМ) в FST на 20-60%, а Н199/1, Н215 и Н216 – ДИМ TST на 39-75% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Наиболее выраженную антидепрессивную активность проявляли Н199/1 и Н123, эффект которых по выраженности был сопоставим с эффектом amitriptилина (10 мг/кг), значимо снижавшим ИД и ДИМ на 42% и 27% соответственно, при этом эффект Н199/1 превосходил эффект флуоксетина (10 мг/кг; $p < 0,05$), снижавшего ИД и ДИМ на 20 и 54% соответственно по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что оба соединения (Н199/1 и Н123) оказывали антидепрессивный эффект и при однократном введении – значимо снижали ИД (Н123 на 25% в дозе 6 мг/кг, Н199/1 на 19% и 15% в дозах 2 мг/кг и 4,9 мг/кг соответственно) и ДИМ (Н199/1 на 53% в дозе 2 мг/кг) в FST ($p < 0,05$ для всех пар сравнения).

Таблица 1 – Параметры острой токсичности новых производных 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида при однократном в/б введении мышам-самцам

Лабораторный шифр соединения	LD ₅₀ (мг/кг)	Класс опасности по классификации К.К. Сидорова (1973)
Н17	1196	V (практически нетоксичное)
Н121	118	IV (малотоксичное)
Н123	630	IV (малотоксичное)
Н199/1	485	IV (малотоксичное)
Н214	103	IV (малотоксичное)
Н215	1449	V (практически нетоксичное)
Н216	997	IV (малотоксичное)
Н222	940	IV (малотоксичное)

В экспериментах по оценке спектра фармакологических эффектов показано, что 3-замещенные тиаган-1,1-диоксиды Н17 (2 мг/кг), Н121 (2 мг/кг), Н123 (2 мг/кг), Н214 (5,7 мг/кг) и Н222 (2 мг/кг) при однократном в/б введении проявляли анальгетические свойства, повышая латентный период реакции на ноцицептивный стимул у мышей в ТГП (на 28-125% по сравнению с контролем, $p < 0,05$); Н215 проявлял анксиолитические свойства, увеличивая количество заходов в открытые рукава в дозах 2 мг/кг и 7,7 мг/кг (в 4 и 2,8 раза соответственно), в дозе 7,7 мг/кг – количество свешиваний с открытых рукавов лабиринта (в 6 раз). В тесте ОП соединения Н123, Н215 и Н199/1 значимо снижали эмоциональную тревожность животных (сумма паттернов «движение на месте», «стойка» и «стойка с упором»), Н123, Н199/1 и Н214 повышали их ориентировочно-исследовательскую активность (сумма паттернов «обнюхивание», «перемещение», «норка»), а соединение Н123 увеличивало горизонтальную двигательную активность (паттерн «перемещение»), оказывая психоактивирующее действие в тесте ОП (при 14-кратном введении). Все соединения в изученном диапазоне доз не оказывали угнетающего влияния на центральную нервную систему в тесте «вращающийся стержень» (не вызывали моторный дефицит и нарушение координации движений).

По результатам первичной фармакотоксикологической характеристики ряда 3-замещенных тиаган-1,1-диоксидов для дальнейшего изучения была выбрана молекула-лидер – 3-этокситиаган-1,1-диоксид (Н199/1), который, являясь малотоксичным веществом, проявлял выраженные антидепрессивные свойства в FST (при однократном и длительном введении) и TST (при длительном введении), сравнимые по выраженности с amitriptилином и флуоксетином, а при длительном введении – значимо превосходившее флуоксетин, и не оказывало психостимулирующего или психоседативного действия.

При оценке терапевтической широты было установлено, что Н199/1 проявлял антидепрессивную активность в FST, значимо снижая ИД в дозах 0,9-22,8 мг/кг и ДИМ в дозах 2-10,1 мг/кг; рассчитанное значение ТИ по ИД составило 108,5, что превосходит препараты сравнения флуоксетин и amitriptилин в 12 и 16 раз соответственно, по ДИМ

FST – 73,8, что превосходит препараты сравнения флуоксетин и amitриптилин в 8 и 11 раз соответственно. Для дальнейших исследований Н199/1 была выбрана наименьшая доза, снижающая оба ключевых показателя FST (ИД и ДИМ) – 2 мг/кг.

В тестах нейрофармакологического взаимодействия Н199/1 (2 мг/кг) значимо усугублял резерпин-индуцированную гипотермию и акинезию, уменьшал выраженность резерпинового птоза и снижал 5-ОТФ-гиперкинез, гипотермию, индуцированную апоморфином / леводопой / клонидином, длительность галоперидоловой катаlepsии, длительность и интенсивность ареколинового тремора, а также не влиял на судорожный эффект пикротоксина. В тестах с антагонистами антидепрессивный эффект Н199/1 повышался под влиянием 5HT_{2A/2C}-антагониста кетансерина и снижался при совместном введении с 5HT_{1A}-антагонистом WAY100635 и α 2-антагонистом йохимбином. Полученные результаты позволили заключить, что механизм антидепрессивного действия Н199/1 обусловлен стимуляцией 5HT_{1A}- и/или блокадой серотониновых 5HT_{2A/2C}-рецепторов и/или α 2-адренорецепторов, а также, в целом, усилением серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии, но не ингибированием моноаминоксидазы.

На модели «резерпиновая депрессия» Н199/1 (2 мг/кг в/б один раз в сутки в течение 12 дней с 0 дня) сравнимо с референтным препаратом amitриптилином (10 мг/кг) устранял проявления депрессивно-подобного состояния у крыс: значимо снижал ДИМ FST (на 39% по сравнению с группой резерпина, $p=0,001$), повышал потребление сахарозы (на 36-137% по сравнению с группой резерпина, $p<0,05$), предпочтение сахарозы (до 71% – уровня контрольной группы) и устранял дефицит самоухода (наиболее надежных критериев развития депрессивно-подобного состояния у животных (Czeh, 2016)), по сравнению с группой резерпина, до уровня контроля (Рисунок 1), а также препятствовал снижению их массы тела в динамике (Рисунок 2). Кроме того, на фоне резерпиновой депрессии Н199/1 проявлял нейропротективные свойства: значимо снижал уровень GFAP в гиппокампе (в зонах СА1-СА4 и зубчатой извилине) и повышал уровень Vcl-2 (в СА1 и зубчатой извилине) по сравнению с резерпином.

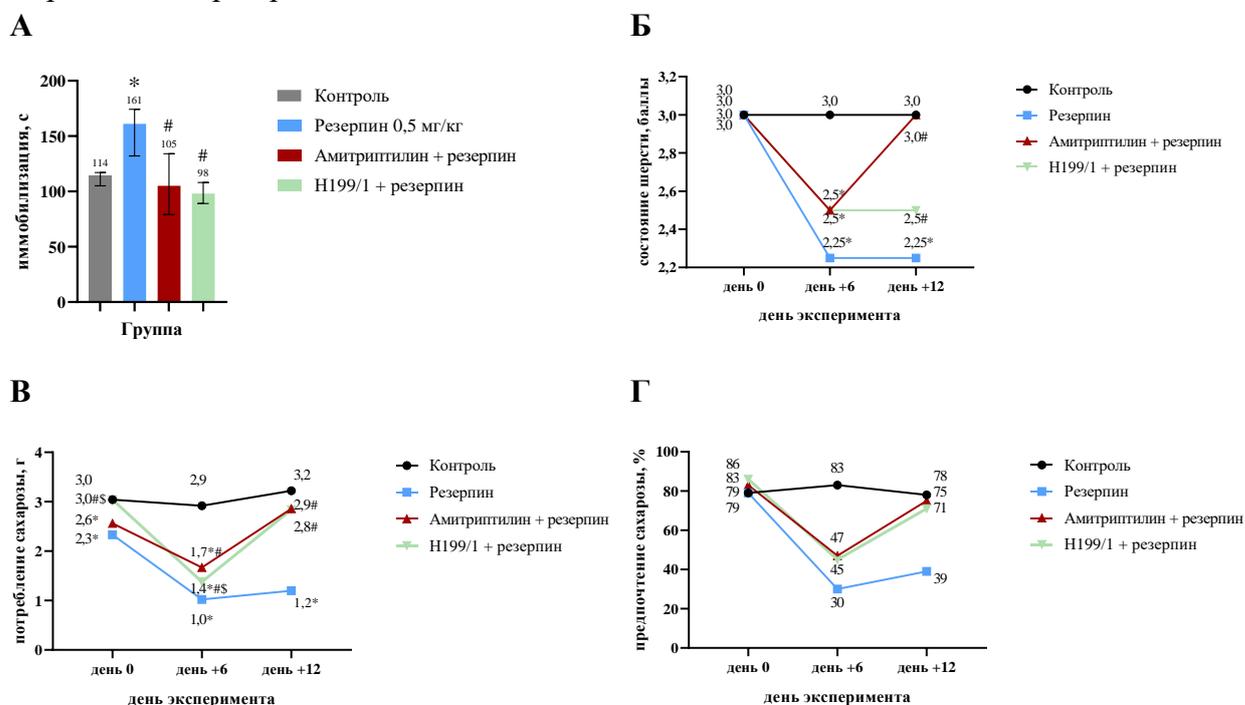


Рисунок 1 – Влияние 3-этокситиетан-1,1-диоксида (Н199/1) на длительность иммобилизации в тесте «принудительное плавание» (А), состояние шерсти (Б) и потребление (В) / предпочтение сахарозы (Г) на фоне резерпиновой депрессии

Примечание – на рисунке представлены медианы групп; * – различия статистически значимы по

сравнению с контролем; # – различия статистически значимы по сравнению с группой резерпина; \$ – различия статистически значимы по сравнению с группой амитриптилина ($p < 0,05$ для критерия Манна-Уитни).

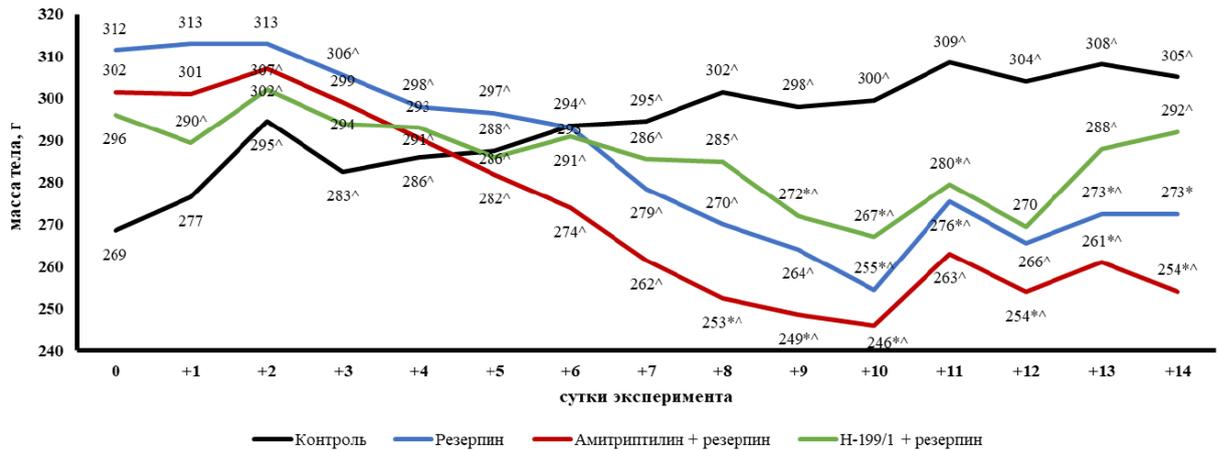


Рисунок 2 – Влияние 3-этокситиетан-1,1-диоксида (Н199/1) на массу тела крыс на фоне резерпиновой депрессии

Примечание – на рисунке представлены медианы групп; * – различия статистически значимы по сравнению с контролем; # – различия статистически значимы по сравнению с группой резерпина ($p < 0,05$ для критерия Манна-Уитни); ^ – различия статистически значимы по сравнению с днем 0 эксперимента ($p < 0,05$ для критерия Уилкоксона).

Антидепрессивный эффект Н199/1 был также показан на модели «резидент-интродер» (2 мг/кг в/б один раз в сутки в течение 24 дней с 0 дня), характеризующейся высокой валидностью (конструктивной, наглядной и предиктивной (Czéh, 2016)) и основанной на опыте повторяющихся социальных поражений. На фоне социального стресса Н199/1 (подобно флуоксетину 10 мг/кг) значительно снижал ДИМ FST на 30% по сравнению со стрессированными интродерами, получавшими физиологический раствор (группа «Стресс»), до уровня интактного контроля (Рисунок 3).

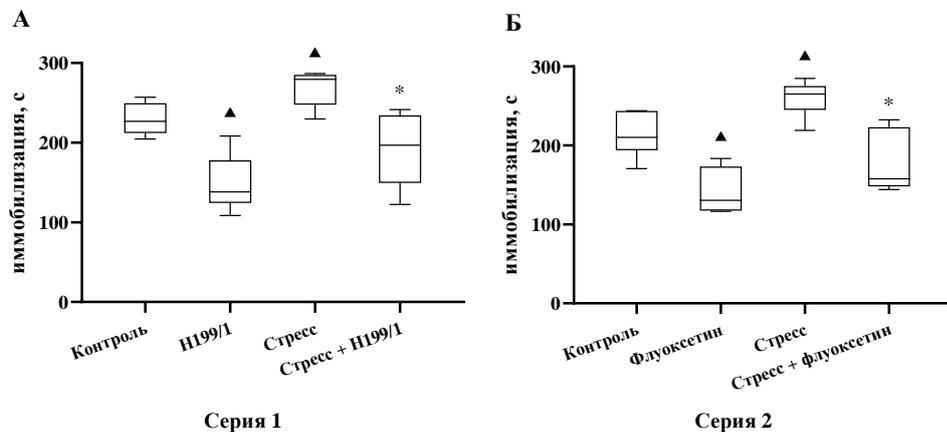


Рисунок 3 – Влияние 3-этокситиетан-1,1-диоксида (Н199/1) (А, Серия 1) и флуоксетина (Б, Серия 2) на длительность иммобилизации крыс-интродеров, подвергнутых социальному стрессу, в тесте «принудительное плавание»

Примечание – на рисунке представлены медианы групп; * - различия статистически значимы по сравнению с группой «Стресс», ^ - различия статистически значимы по сравнению с интактным контролем ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Также Н199/1 значительно корригировал поведение интродеров в ходе ежедневных конфронтаций с резидентами: повышал в определенные временные точки длительность паттернов «социальное исследование» (в 6-20 раз), «несоциальное исследование» (в 2-3 раза), «борьба» (в 5-9 раз), «нападение» (в 3-4 раза), «вертикальная стойка» (в 3 раза), «стойка с упором» (в 7-17 раз), «перемещение» (в 3-13 раз), «движение прочь» (в 3-45 раз),

«бегство» (в 6-14 раз) и снижал «латентный период первого взаимодействия» (на 86%), «замирание» (в 2 раза), «поза подчинения» (на 100%), по сравнению с группой «Стресс». При этом суммарная доля типа поведения «социальное взаимодействие» (сумма паттернов «борьба», «нападение», «половой акт») на протяжении всего эксперимента (24 суток) у интродуров, получавших Н199/1, значительно повышалась (2,6 раз), а доли паттернов «латентный период первого взаимодействия» и «поза подчинения» – снижались на 25% и 54% соответственно (Рисунок 4).

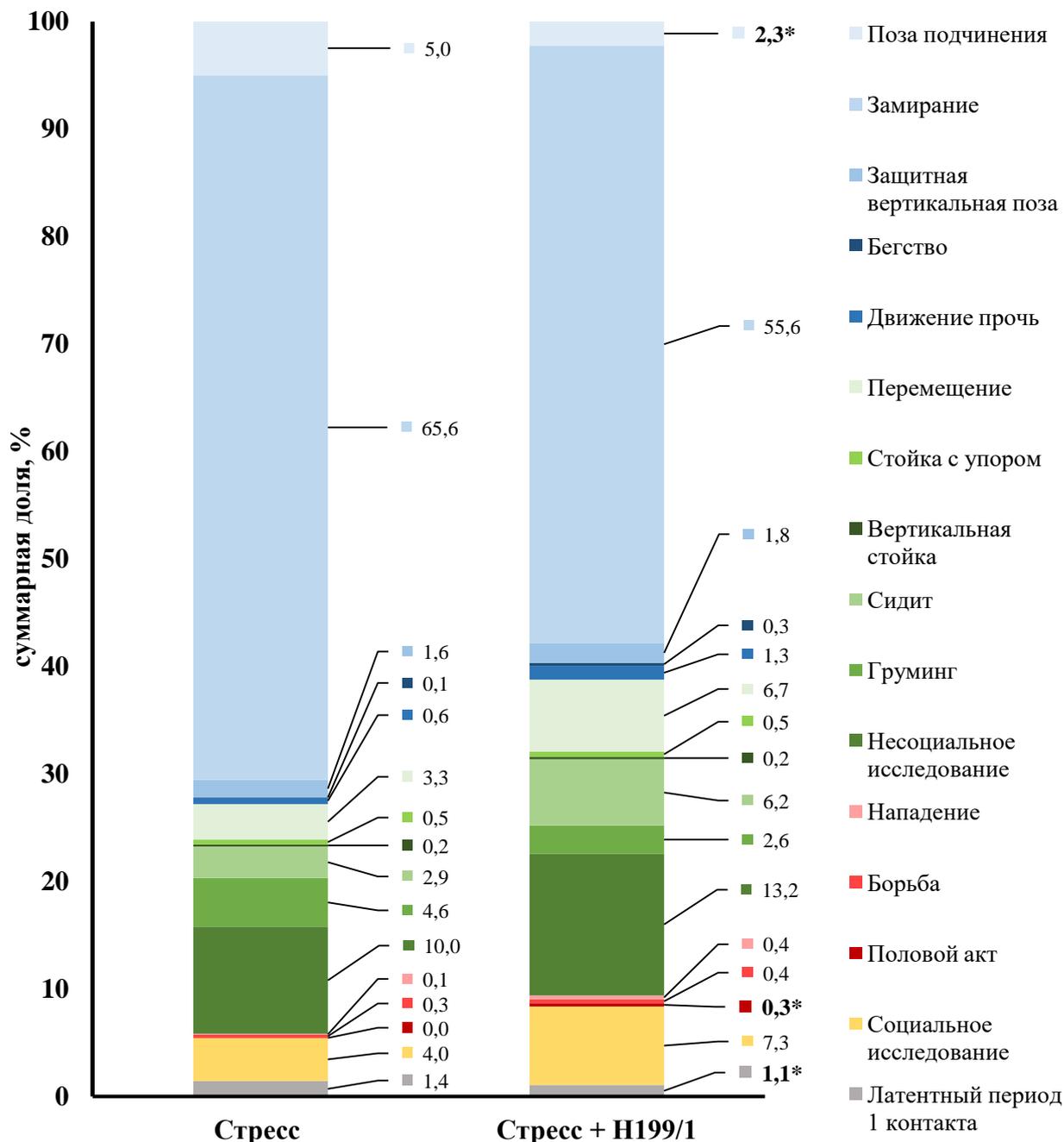


Рисунок 4 – Влияние Н199/1 на структуру поведения интродуров в ходе конфронтаций с резидентами при 24-кратном внутрибрюшинном введении

Примечания

1 На рисунке приведены суммарные доли поведенческих паттернов в процентах, рассчитанные по формуле (4): $\text{суммарная доля} = \frac{\text{сумма значений удельного веса в каждый из дней эксперимента} \cdot 100}{24}$.

2 Поведенческие паттерны, составляющие тип поведения «социальное взаимодействие», обозначены оттенками красного цвета, тип поведения «бездействие» – зеленого цвета, тип поведения «защита» – синего цвета.

3 * – различия статистически значимы по сравнению с группой «Стресс» ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный комплекс исследований позволил установить, что 8 новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида (Н17, Н121, Н123, Н199/1, Н214, Н215, Н216, Н222) по результатам прогноза *in silico* характеризуются низкой токсичностью, отсутствием токсических рисков (онкогенного, мутагенного, репродуктивной токсичности и местнораздражающего действия), высокой способностью всасываться в ЖКТ и благоприятным фармацевтическим потенциалом; в экспериментах *in vivo* при однократном внутривентральном введении мышам-самцам относятся к малотоксичным и практически нетоксичным веществам (IV-V классу опасности по классификации К.К. Сидорова).

Все изученные производные проявляли антидепрессивные свойства при длительном в/б введении мышам-самцам. Наиболее выраженный антидепрессивный эффект оказывал 3-этокситиапан-1,1-диоксид (Н199/1), проявлявший активность как при однократном, так и при длительном введении, и превосходивший препараты сравнения (амитриптилин и флуоксетин) по терапевтическому индексу. Механизм антидепрессивного действия Н199/1 не связан с ингибированием моноаминоксидазы и обусловлен стимуляцией 5НТ1А- и/или блокадой серотониновых 5НТ2А/2С- рецепторов и/или α 2-адренорецепторов, и, в целом, усилением моноаминергической нейротрансмиссии.

На моделях депрессивно-подобного состояния показана способность Н199/1 эффективно устранять развившиеся симптомы, оказывая антидепрессивное действие, сопоставимое с референтными препаратами амитриптилином / флуоксетином. При введении крысам Н199/1 корректировал поведение отчаяния («резерпиновая депрессия», «резидент-интродер»), ангедонию, дефицит самоухода и потерю массы тела («резерпиновая депрессия»), субмиссивное поведение и снижение социальной, исследовательской, двигательной активности животных («резидент-интродер»). На модели «резерпиновой депрессии» продемонстрированы нейропротективные свойства Н199/1, проявляющиеся в значимом снижении уровня апоптоза нейронов в гиппокампе крыс.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения 3-этокситиапан-1,1-диоксида (Н199/1) с целью разработки на его основе молекулы-прототипа кандидата в лекарства для лечения депрессивных расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Производные 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида (Н17, Н121, Н123, Н199/1, Н214, Н215, Н216, Н222) по расчетам *in silico* характеризуются низкой токсичностью, отсутствием токсических рисков (онкогенного, мутагенного, репродуктивной токсичности и местнораздражающего действия), высокой способностью всасываться в ЖКТ и благоприятным фармацевтическим потенциалом; в экспериментах *in vivo* при однократном внутрибрюшинном введении мышам-самцам относятся к малотоксичным и практически нетоксичным веществам (IV-V классу опасности по классификации К.К. Сидорова).

2. Все изученные производные 3-замещенного тиаган-1,1-диоксида проявляют антидепрессивные свойства при длительном внутрибрюшинном введении (1 раз в сутки на протяжении 14 дней), в разной степени значимо снижая индекс депрессивности (на 11-33%) и длительность иммобилизации (на 35-67%) в тесте «принудительное плавание» либо длительность иммобилизации (на 39-75%) в тесте «подвешивание за хвост». Наиболее выраженный антидепрессивный эффект оказывал 3-этокситиаган-1,1-диоксид (Н199/1), снижавший длительность иммобилизации и индекс депрессивности как при длительном, так и при однократном введении в тесте «принудительное плавание», а также длительность иммобилизации в тесте «подвешивание за хвост» (при длительном введении). Активность Н199/1 не уступала амитриптилину (при однократном и длительном введении) и превосходила флуоксетин (при длительном введении).

3. Молекула-лидер 3-этокситиаган-1,1-диоксид (Н199/1) относится к классу малотоксичных соединений и характеризуется высоким терапевтическим индексом, превосходящим амитриптилин и флуоксетин (в 16 и 12 раз соответственно по индексу депрессивности, в 11 и 8 раз соответственно по длительности иммобилизации). ED₅₀ при внутрибрюшинном введении мышам в тесте «принудительное плавание» составляет 4,5 и 6,6 мг/кг для индекса депрессивности и длительности иммобилизации соответственно.

4. В тестах нейрофармакологического взаимодействия 3-этокситиаган-1,1-диоксид (Н199/1) снижал выраженность гиперкинеза, индуцированного 5-ОТФ, гипотермии, вызванной апоморфином / леводопой / клонидином, длительность галоперидоловой каталепсии, ареколинового тремора, не влиял на судорожный эффект пикротоксина, дозозависимо усугублял выраженность резерпин-индуцированных гипотермии и акинезии, но уменьшал резерпиновый птоз. 5HT_{2A/2C}-антагонист кетансерин усиливал, а 5HT_{1A}-антагонист WAY100635 и α₂-антагонист йохимбин ослабляли антидепрессивный эффект Н199/1. Это свидетельствует о том, что антидепрессивный эффект Н199/1 связан со стимуляцией 5HT_{1A}- и блокадой 5HT_{2A/2C}- и α₂- рецепторов, а также усилением серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии, но не ингибированием моноаминоксидазы.

5. На высоковалидной модели депрессивно-подобного состояния у крыс, вызванного социальным стрессом («резидент-интродер»), 3-этокситиаган-1,1-диоксид эффективно устранял проявления астено-депрессивного синдрома: статистически значимо препятствовал развитию поведения отчаяния (снижал длительность иммобилизации на 30%) и корректировал зоосоциальное поведение стрессированных интродеров, повышая их социальную активность (увеличивал «социальное взаимодействие» в 2,6 раз и снижал «латентный период первого взаимодействия» на 25%), а также снижая пассивное защитное поведение («позу подчинения» в 2,2 раза), при этом двигательная и исследовательская активность повышалась. Выраженность антидепрессивного эффекта Н199/1 сравнима с флуоксетином, при этом флуоксетин, оказывая анорексигенный эффект, вызывал значимую потерю веса тела животных, существенно снижал социальное взаимодействие, исследовательскую, двигательную активность интродеров и повышал пассивные формы защиты.

6. На модели «резерпиновой депрессии» у крыс показана способность 3-этокситиаган-1,1-диоксида статистически значимо корректировать депрессивно-подобные симптомы (поведение отчаяния, ангедонию, дефицит самоухода и снижение массы тела) и

препятствовать развитию апоптоза в гиппокампе крыс (снижая уровень GFAP и повышая уровень Bcl-2), что свидетельствует о нейропротективной активности. Антидепрессивный эффект N199/1 сравним с amitриптилином по основным изученным параметрам, но превосходит его по способности препятствовать потере массы тела крыс.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Комплекс проведенных фармакологических исследований 3-этокситиетан-1,1-диоксида (N199/1) свидетельствует о перспективности дальнейшего доклинического изучения нейропсихотропной активности и механизма действия этой молекулы, с целью разработки на ее основе кандидата в лекарства для лечения депрессивных расстройств с нейропротекторной активностью.

Полученные в работе данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего синтеза новых производных 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов с различными заместителями и изучения связи структура-активность в новом ряду для направленного дизайна средств с анальгетической, нейропсихотропной и нейропротективной активностью.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 5-ОТФ – 5-окситриптофан
 Bcl-2 – антиапоптотический белок семейства В-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2)
 FST – тест «принудительное плавание» (forced swimming test)
 GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein)
 TST – тест «подвешивание за хвост» (tail suspension test)
 БГМУ – Башкирский государственный медицинский университет
 в/б – внутрибрюшинно
 ДИМ – длительность иммобилизации
 ИД – индекс депрессивности
 ОП – открытое поле
 п/к – подкожно
 ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт
 ТГП – тест «горячая пластина»
 ТИ – терапевтический индекс

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ

1. Синтез, антидепрессивная активность и прогноз токсических рисков 3-алкокси(сульфанил)тиетан-1,1-диоксидов / Халиуллин Ф. А., Никитина И.Л., Клен Е.Э., **Гайсина Г.Г.**, Макарова Н.Н. // Химико-Фармацевтический Журнал. 2019. Т. 53. № 12. С. 8–15.

Переводная версия:

Synthesis, Antidepressant Activity, and Prediction of Toxic Risks of 3-Alkoxy(Sulfanyl)Thietane-1,1-Dioxides/ Khaliullin F.A., Nikitina I.L., Klen E.E., Gaisina G.G., Makarova N.N. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020. Vol. 53, № 12. P. 1106–1112.

2. **Гайсина Г.Г.** Исследование диапазона эффективных доз нового производного 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида / Гайсина Г.Г., Никитина И.Л. // Медицинский Вестник Башкортостана. 2020. № 6 (90) (15). С. 48–50.

3. In vivo antidepressant efficacy of 3-substituted thietane-1, 1-dioxide derivative - a preliminary study for novel anti-depression therapy in neurological disorders / Nikitina I.L., Beeraka N.M., **Gaisina G.G.** [et al.] // CNS & Neurological Disorders - Drug Targets. 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 982–995.

4. Nikitina I.L. Neuropharmacological characteristics of antidepressant action of a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative / Nikitina I.L., **Gaisina G.G.** // Research Results in Pharmacology. Belgorod National Research University, 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 63–71.
5. Nikitina I.L. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant effect of 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative / Nikitina I.L., **Gaisina G.G.** // Research Results in Pharmacology. Belgorod National Research University, 2022. – Vol. 8, № 2. – P. 87–94.
6. Nikitina I.L. The mechanism of antidepressant action of a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative in tests of neuropharmacological interaction / Nikitina I.L., **Gaisina G.G.**, Samorodov A.V. // Research Results in Pharmacology. Belgorod National Research University, 2022. – Vol. 8, № 4. – P. 175–183.

Работы, опубликованные в других изданиях

1. Антидепрессивная активность новых производных тиапан-1,1-диоксида / Хасанов А.М., Ишмухаметов Г.И., Вахитова Э.А., **Гайсина Г.Г.** [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета: сборник материалов 80-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 70-летию победы в Великой Отечественной войне (г.Уфа, 7-8 мая 2015 г.). - 2015. - №2 (приложение) - С. 686 - 691.
2. Антидепрессивная активность новых производных тиапан-1,1-диоксида / **Гайсина Г.Г.** [и др.] // Достижения современной фармакологической науки: сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова (Рязань, 22-23 октября 2015 г.) / под ред. Е.Н.Якушевой. – Рязань: РИО РязГМУ, 2015. – С. 72 -76.
3. Психотропная активность новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида / **Гайсина Г.Г.** [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы I Международной (71-й Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов [Электронный ресурс], Екатеринбург, 13-15 апреля 2016 г. – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2016. – Том 3. – 1135 с. – ISBN 978-5-89895-776-6 – С. 2640 – 2645.
4. Влияние нового производного тиапан-1,1-диоксида на дофаминергическую нейротрансмиссию / Аюпова И.И., Бизикина А.А., **Гайсина Г.Г.**, Вахитова Э.А. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета: сборник материалов 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», Уфа, 18-20 апреля 2016 г. - 2016. - №4 - С. 108 - 113.
5. **Гайсина Г.Г.** Исследование активности новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида в тесте 5-окситриптофан-индуцированного гиперкинеза / Гайсина Г.Г., Вахитова Э.А. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета: сборник материалов 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», Уфа, 18-20 апреля 2016 г. - 2016. - №4 - С. 130 - 134.
6. **Гайсина Г.Г.** Исследование анальгетической активности новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида в тесте «горячая пластина» / Гайсина Г.Г., Вахитова Э.А. // Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва, 2017 – С. 293 - 294.
7. **Gaisina G.G.** The study of new thietan-1,1-dioxide's derivatives activity / Gaisina G.G., Khazipova D.F., Khayertdinova R.R. // Book of abstracts: VII International students' conference of young medical researchers, Wroclaw, 06-08.04.2017 – P. 117.
8. **Гайсина Г.Г.** Поиск новых молекул с психотропной активностью в ряду производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида / Гайсина Г.Г., Вахитова Э.А. // Фундаментальная наука и клиническая медицина: Тезисы XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2017. — 680 с. [Фундам. наука клин. мед. — 2017. — т. 20. — С. 131 – 132.

9. **Гайсина Г.Г.** Поиск молекул с антидепрессивной активностью в ряду 3-замещенных тиадиоксидов // Вестник Башкирского государственного медицинского университета: сборник материалов 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины», часть 1, Уфа, 24 апреля 2017 г. – 2017. – приложение №1 - С. 715 – 719.

10. **Гайсина Г.Г.** Поиск молекул с антидепрессивной активностью в ряду 3-замещенных тиадиоксидов // Сборник тезисов участников форума "Наука будущего - наука молодых", 2017. – 2017. – С. 247 – 249.

11. Использование теста зоосоциального взаимодействия для характеристики молекул с антидепрессивной активностью / **Гайсина Г.Г.** [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета: сборник материалов 83-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины», часть 2, Уфа, 23 апреля 2018 г. - 2018. – приложение №3 - С. 1655 - 1659.

12. Никитина И.Л. Оценка спектра психотропной активности новых производных 3-замещенного тиадиоксида / Никитина И.Л., **Гайсина Г.Г.** // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс, 2019. 149 с. – (Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство»). – С. 81.

13. Исследование дофаминергической активности новых производных 3-замещенного тиадиоксида в тесте галоперидоловой каталепсии / Сакаев В.Э., Нагимова Э.М., Карунас Э.А., Кеттинен П.А., **Гайсина Г.Г.** // Вестник Башкирского государственного медицинского университета: сборник 84-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», Уфа, 23-24 апреля 2019 г. - 2019. – приложение №1 - С. 630 - 634.

14. Антидепрессивная активность 3-замещенных тиадиоксида / Никитина И.Л., Клен Е.Э., Макарова Н.Н., **Гайсина Г.Г.**, Халиуллин Ф.А. // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс, 2020. 124 с. – (Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство»). – С. 68.

15. Мавлютов А.А. Исследование терапевтической широты нового производного 3-замещенного тиадиоксида / Мавлютов А.А., **Гайсина Г.Г.** // XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб.: Сциентиа, 2020. – С. 240 – 241.

16. Nikitina E. Antidepressant-like effect of a new 3-substituted thietane 1,1-dioxide derivative in tests of neuropharmacological interaction / Nikitina E., **Gaisina G.** // Supp. Congress Proceedings of Pharmacy Updates 2021. International Pharmacy Acta. - Vol. 4. - 2021. - P. 23.

17. **Гайсина Г.Г.** Изучение механизма антидепрессивного действия нового производного 3-замещенного тиадиоксида в эксперименте // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов / под ред. М. Е. Стаценко – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2020. – С. 342 – 343.

18. Никитина Е.А. Изучение механизма антидепрессивного действия нового производного 3-замещенного тиадиоксида в тестах с антагонистами центральных серотониновых и адренорецепторов / Никитина Е.А., **Гайсина Г.Г.** // Материалы международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития фармацевтической науки и образования», посвященной 30-летию Независимости Казахстана и 40-летию со дня образования кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии, 4 ноября 2021

года, г.Шымкент, Республика Казахстан. – 2021. – С. 32 – 33.

19. The Effect of a New 3-Substituted Theitane-1,1-Dioxide Derivative on the Central Neurotransmission / **Gaisina G.G.** [et al.] // International Pharmacy Acta: Congress Proceedings of Pharmacy Updates 2022. - Vol. 5. - №2. - 2022. - P. 110.

20. **Гайсина Г.Г.** Оценка антидепрессивной активности нового производного 3-замещенного тиеган-1,1-диоксида на модели «резидент-интродер» / Гайсина Г.Г., Мавлютов А.А. // 80-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» : сборник статей ; Волгоград, 27-29 апреля 2022 г. / под ред. М. Е. Стаценко. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2023. – С. 366.

21. **Гайсина Г.Г.** Коррекция резерпиновой депрессии у крыс с помощью 3-замещенного тиеган-1,1-диоксида / Гайсина Г.Г., Никитина Е.А., Мавлютов А.А. // 81-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» : сборник статей ; Волгоград, 19-21 апреля 2023 г. / под ред. М. Е. Стаценко. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2023. – С. 427.

Гайсина Гульнара Галиевна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ
И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ЗАМЕЩЕННОГО
ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук