

На правах рукописи

СУЛТАНОВА КИРА ТИМУРОВНА

**ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ
СВОЙСТВ НОВОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2021

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, доктор медицинских
наук, профессор

Спасов Александр Алексеевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Яковлев Дмитрий Сергеевич

Официальные оппоненты:

Заведующий лабораторией
фармакологии цереброваскулярных
расстройств ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Мирзоян Рубен Симонович

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова», главного
фармаколога Минобороны РФ, доктор
медицинских наук, профессор

Шабанов Петр Дмитриевич

Ведущее учреждение: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в _____ ч. на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 ФГБОУ ВО «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) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мигрень является сложным и распространенным заболеванием, в патогенез которого вовлечены сосудистые, тригеминальные и нейротропные механизмы, в их инициации серотониновый компонент и 5-НТ_{2А}-рецепторы играют важную роль (Садоха К.А Медицинские новости. 2020. №. 2. С. 32-38; Шумкин М.В. Наука и инновации в XXI веке: актуальные вопросы, открытия и достижения. 2020. С. 189-193).

Многие антагонисты 5-НТ₂-рецепторов, такие как эрготамины, ципрогептадин, пизотифен, метисергид, способны оказывать сосудорасширяющий, антиагрегантный эффекты, уменьшать чувствительность нейронов тройничного нерва, проницаемость сосудов твердой мозговой оболочки и предупреждать нейрогенное воспаление, оказывая тем самым противомигренозный эффект как в острый период, так и на превентивном этапе (Амелин А.В. М.: МЕДпресс- информ, 2011. 256 с.).

Однако существующие препараты лечения и профилактики мигрени имеют множество нежелательных побочных реакций, что существенно ограничивает, а в некоторых случаях и исключает их использование. Кроме того, одной из главных проблем превентивной фармакотерапии является тот факт, что большинство из применяемых в настоящее время препаратов (β -адреноблокаторы, антидепрессанты) не создавалось специально для терапии данной патологии и существующие средства превентивной терапии обладают недостаточной эффективностью и не всегда удовлетворительной переносимостью (Петров В.И. и др., Современные проблемы науки и образования. 2015. №. 3. С. 13-13; Табеева Г.Р., Кацарава З., Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12. №. 4. С. 143-152).

Сложные патофизиологические механизмы последовательной активации определенных стволовых, таламических, гипоталамических и кортикальных структур опосредуют инициацию и течение мигрени. При воздействии эндогенных и экзогенных мигренозных триггеров усиливается возбудимость коры, надсегментарных образований и ствола головного мозга, происходит активация ТВС, что сопровождается выбросом из тригеминоваскулярных окончаний болевых провоспалительных молекул, в том числе и серотонина (Нурхаметова Д.Ф. и др., Российский физиологический журнал им. Сеченова. 2019. Т. 105. №. 10. С. 1225–1235).

Последние достижения в понимании патофизиологии мигрени позволили разработать новые фармакотерапевтические подходы, специально направленные на различные сосудистые и нейрональные

механизмы (Мирзоян Р.С. и др., Бюлл. сибирской мед. 2006. Т. 5 Прил. 2. С. 55-57; Соколов А.Ю. и др., Российский журнал боли. 2017. №. 1. С. 4-5; Мирзоян Р.С. и др., Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2019. Т. 13. №. 3).

В связи с этим одним из актуальных направлений современной фармакологии является разработка новых высокоэффективных антимигренозных лекарственных препаратов (Петров В.И. и др., Актуальные проблемы стратегии развития Волгограда: под ред. В.С. Боровик. 2012), а 5-НТ_{2A}-блокаторы, обладающие значительным противомигренозным потенциалом, перспективны в качестве новых селективных препаратов для лечения и профилактики мигрени (Филатова Е.Г. и др., Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12. №. 4. С. 4-14).

Тема утверждена на заседании Ученого Совета ВолгГМУ (протокол № 9 от 23.05.2018 г.) и включена в план НИР.

Степень разработанности

На сегодняшний день доказано вовлечение 5-НТ_{2A}-рецепторов в патогенез мигренозных атак и подтверждена эффективность использования антисеротониновых препаратов для лечения и профилактики данной патологии (Азимова Ю.Э., Осипова В.В., *Consilium medicum Ukraina*. 2011. С. 22; Соколов А.Ю., Любашина О.А., Пантелеев С.С., *Нейрохимия*. 2011. Т. 28. №. 2. С. 104-112; Yücel Y. et al., *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2016. Vol. 14. №. 3. P. 250). Так, алкалоиды спорыньи, пизотифен, ципрогептадин, метисергид способны оказывать сосудорасширяющее действие, проявляя тем самым противомигренозный эффект как в острый период, так и на превентивном этапе. Однако, применение данных препаратов имеет ряд ограничений. Алкалоиды спорыньи при длительном использовании вызывают снижение артериального давления, тахикардию, тошноту. Ципрогептадин и пизотифен вызывают сонливость, вялость, повышение аппетита. Метисергид способен вызывать ретроперитонеальный, плевральный, эндокардиальный фиброз (Ганьшина Т.С., *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003. Т. 66. №. 3. С. 17-20; Азимова Ю.Э., Рачин А.П., *Поликлиника*. 2016. №. 1-1. С. 28-30; Полухина Е.В., Глазун Л.О., *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016. №. 5. С. 11-21).

Высокоэффективными препаратами из группы серотонинергических средств являются «триптаны», которые воздействуют на 5-НТ₂-рецепторы мозговых сосудов и предотвращают выделение субстанции Р из окончаний тройничного нерва и развитие нейрогенного воспаления. Однако использование последних не

допускается при лечении базилярной и гемиплегической мигрени (Шалькевич Л.В., Жевнеронк И.В., Международный неврологический журнал. 2018. №. 2 С. 96). Еще одним препаратом из данной группы средств является тропоксин, устраняющий констрикцию мозговых сосудов, угнетающий нейрональные ответы на 5-гидрокситриптамин и оказывающий антиагрегантное действие, таким образом, проявляя высокую эффективность в межприступном лечении мигрени (Мирзоян Р.С. и др., Бюлл. сибирской мед. 2006; Ганьшина Т.С. и др., Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. №. 1. С. 19-23).

В результате ряда исследований выделен класс бензимидазолов, обладающих антисеротониновыми и антимигренозными свойствами (Черников М.В., Васильев П.М., Спасов А.А., Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. Т. 11. №. 3. С. 38-41; Яковлев Д.С., 2016¹), для которого дополнительно показано анксиолитическое (Воронина Т.А., Середенин С.Б., Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65. №. 5. С. 4-17; Яковлев Д.С., Спасов А.А., Анисимова В.А., Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области. 2010. С. 246-251), анальгетическое (Гречко О.Ю. и др., 2016; Nguema Ongone T. et al., 2019), антидепрессивное (Albott C.S. et al., Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. №. 2 (58). С.101-103), противосудорожное (Калитин К.Ю. и др., Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164. №. 11. С. 582-588; Turan N. et al., Letters in Drug Design & Discovery. 2019. Vol. 16. №. 3. P. 341-346) действия.

Для различных солей 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2- α]бензимидазола (Патент РФ № 2465901) был показан высокий уровень 5-НТ_{2A}-антагонистической активности (Мальцев Д.В., 2014²; Яковлев Д.С., 2016¹) и выявлено соединение РУ-476, демонстрирующее высокое 5-НТ_{2A}-блокирующее действие, однако подверженное фотодеградаци. В дальнейшем были синтезированы и изучены неорганические дигидрохлоридная и дигидробромидная солевые формы производного бензимидазола. В ходе данных исследований наибольший уровень антисеротониновой активности был показан для дигидрохлорида 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-

¹ Яковлев, Д.С. Конденсированные азолы – новый класс лигандов серотониновых рецепторов: Дисс... докт. мед. наук. Волгоград, 2016. – с. 339.

² Мальцев, Д.В. 5-НТ_{2A}-антагонисты в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологического действия: Дисс... канд. биол. наук. Волгоград, 2014. – с. 179.

α]бензимидазола – соединения РУ-31 (Агацарская Я.В., 2019³), а также выявлены его способность устранять сосудистые спазмы (рассчитана средняя эффективная доза – 10 мг/кг) и обезболивающее действие, что делает данное вещество перспективным в качестве кандидата в ходе создания нового средства терапии мигрени и требует расширенных изучений его фармакологических и токсикологических свойств.

Цель исследования. Изучение противомигренозных свойств, углубленное изучение фармакологических механизмов действия, а также токсичности соединения РУ-31.

Задачи исследования:

1. Исследовать противомигренозные и анальгетические свойства соединения РУ-31 на экспериментальных моделях, отражающих мигренозную патологию.
2. Провести изучение противовоспалительной активности соединения РУ-31.
3. Определить психотропный потенциал вещества РУ-31.
4. Исследовать влияние соединения РУ-31 на реологические и коагуляционные свойства крови.
5. Провести детализацию аспектов механизма действия изучаемого вещества в широком диапазоне концентраций и доз *in vitro* и *in vivo*.
6. Определить цитотоксичность, нейротоксичность и острую токсичность соединения РУ-31.

Научная новизна исследования

Впервые были получены данные о противомигренозной активности дигидрохлорида 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-α]бензимидазола – соединения РУ-31 – в условиях, отражающих патогенез мигренозной патологии, а именно в условиях длительного нарушения мозгового кровотока. Получены данные о анальгетическом потенциале изучаемого агента в тесте орофальной формалиновой гипералгезии. Впервые была исследована и выявлена противовоспалительная активность соединения РУ-31, соответствующая по уровню действия препаратам сравнения ципрогептадину и диклофенаку.

Получены данные об анксиолитической и антидепрессивной активности соединения РУ-31 в диапазоне доз 2 – 50 мг/кг, превосходящие действие ципрогептадина и не уступающие диазепаму и имипрамину.

³ Агацарская, Я.В. Фармакологические свойства 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-α]бензимидазола: Дисс.... канд. фарм. наук. Волгоград, 2019. – с.138.

Впервые было изучено влияние на вязкость крови и агрегацию эритроцитов, и отсутствие влияния соединения РУ-31 на основные параметры коагуляционного звена гемостаза.

Показано наличие для вещества РУ-31 дозозависимого 5-НТ_{2A}-антагонистического действия, опосредующего блокаду внутриклеточного пострецепторного β -аррестинного каскада, по уровню эффективности сопоставимого с препаратом сравнения ципрогептадином. Была проведена детализация аспектов выявленного противовоспалительного действия соединения РУ-31.

Установлена умеренная ингибирующая активность в отношении ЦОГ-1. Впервые для соединения РУ-31 *in vivo* была исследована зависимость серотонинергической, ГАМК-миметической, М-холинергической активностей от дозировки.

Получены данные о цитотоксичности соединения РУ-31 на первичных клетках человека и показан существенно более низкий уровень токсичности данного соединения по сравнению с референсным цитостатиком доксорубицином.

Установлено, что для изучаемого соединения в средней эффективной дозе и дозах, превышающих среднюю эффективную в 2 и 5 раз, не характерно влияние на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нервно-мышечное возбуждение и поведение животных. Впервые получены данные об острой токсичности при внутрибрюшинном и внутривенном путях введения на мышах и крысах обоего пола. Соединение РУ-31 по величине LD₅₀ отнесено к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе проведенного исследования были получены новые данные о специфическом фармакологическом действии, механизме его возникновения, а также токсикологических характеристиках нового лекарственного вещества 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2- α]бензимидазола – соединения РУ-31. Полученные результаты включены в проект отчета о доклиническом исследовании противомигренозного средства, а также проекты нормативных документов по его разработке в рамках реализации государственного контракта № 14.N08.11.0159 от «02» июня 2017 года по теме «Доклинические исследования противомигренозного лекарственного средства, улучшающего мозговой кровоток с 5-НТ₂-антагонистическим действием, производного 2-метоксифенил-имидазобензимидазола».

Методология и методы исследования

Принимая во внимание задачи, поставленные в ходе исследования, выбор методических подходов производился из высокоинформативных и

инновационных методов, представленных в ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также на базе ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр» и Научного центра инновационных лекарственных средств ВолГМУ.

Экспериментальные исследования выполнены с использованием достаточного количества лабораторных животных и в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств (Миронов А.Н. и др., 2012), с использованием нелинейных половозрелых мышей, крыс и кроликов породы Шиншилла.

Методология исследования включала использование валидированных методов тестирования активности соединений *in vivo* и *in vitro*. Использованы рекомендованные для проведения доклинических исследований методы статистического анализа полученных результатов (Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., Маевский Е.И., 2012). Все исследования были одобрены Региональным независимым этическим комитетом, регистрационный номер IRB0005839 IORG0004900 (OHRP), протокол №2032-2017 от 26 июня 2017 года.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для соединения РУ-31 характерны следующие эффекты: способность устранять серотонинопосредованные спазмы сосудов в условиях длительного нарушения мозгового кровотока; анальгетический в условиях орофациальной формалиновой гипералгезии; способность подавлять серотонининдуцированный отёк; анксиолитический в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Наказуемое взятие воды по Vogel»; антидепрессивный в тесте «Принудительное плавание по Porsolt»; способность снижать вязкость крови и агрегацию эритроцитов.
2. Для соединения РУ-31 показано наличие 5-HT_{2A}-антагонистического действия в широком диапазоне концентраций и доз *in vitro* и *in vivo*, ГАМК-миметического, M-холиноблокирующего эффектов в широком диапазоне доз, а также способность ингибировать активность ЦОГ-1.
3. Соединение РУ-31 оказывает умеренное цитотоксическое действие, по уровню эффекта сопоставимое с препаратом сравнения ципрогептадином. Для соединения РУ-31 характерно отсутствие влияния на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нервно-мышечное возбуждение и поведение животных в средней эффективной дозе 10 мг/кг. Соединение РУ-31 по величине LD₅₀ относится к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

Внедрение результатов исследования

Разработанная методология углублённого изучения потенциальных противомигренозных препаратов включены в лекционные курсы на кафедрах фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ; фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ; фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ; кафедре кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ ВолгГМУ; использованы в научно-практической деятельности лаборатории органического синтеза НИИ ФОХ ЮФУ; лаборатории медицинской химии ГБУ ВМНЦ.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы были подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов.

Основные положения диссертационной работы докладывались, обсуждались и представлялись на XXII Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области, Волгоград, 2017; 76-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», Волгоград, 2018; 70-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Республика Беларусь, Витебск, 2018; V Съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств», Ярославль, 2018; VII Всероссийской научно-практической конференции «Беликовские чтения», Пятигорск, 2018; XV Международном Междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», Москва, 2019; XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2019; 4-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2019», Екатеринбург, 2019; XXIV Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области, Волгоград, 2019; 78-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», Волгоград, 2020; I Дальневосточном международном медицинском конгрессе, Хабаровск, 2020; IV Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2020), Екатеринбург 2020; XXV Региональной конференции

молодых исследователей Волгоградской области, Волгоград, 2020; IX Международной научно-практической конференции «Беликовские чтения», Пятигорск, 2020.

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работы, из них 4 в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования по изучению фармакологической активности и токсикологических свойств соединения РУ-31. Автору принадлежит ведущая роль в проведении исследования на всех его этапах. При написании диссертационной работы автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор первичных данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, оформление рукописи.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, восьми глав, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 36 таблицами. Библиографический указатель включает 235 источника, из них 51 отечественных, 184 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвящённых мигрени, вовлечённости в её патогенез 5-НТ_{2A}-рецепторов, а также её коморбидные состояния. Представлены данные, обосновывающие целесообразность разработки лекарственных средств для лечения мигрени с 5-НТ₂-антагонистическим механизмом действия.

Во второй главе представлено описание материалов и методов исследования, которые были использованы при выполнении поставленных в диссертации задач.

В исследовании была изучена фармакологическая субстанция РУ-31⁴ - дигидрохлорид 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола.

⁴ *Выражаем глубокую признательность ведущему научному сотруднику НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, к.х.н. В.А. Анисимовой научному*

Изучение противомигренозного действия было проведено с использованием модели серотонининдуцированного спазма средней мозговой артерии при ишемии мозга. Анальгетическая активность была исследована в тестах формалиновой орофациальной гипералгезии и орофациальной формалиновой гипералгезии с нитроглицериновой нагрузкой. Противовоспалительное действие изучено при моделировании серотонининдуцированного воспалительного отёка лапки крыс. Изучение анксиолитического и антидепрессивного эффектов проведено в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Наказуемое взятие воды по Vogel» и «Принудительное плавание» по Porsolt. Влияние на реологические свойства крови оценивали *in vitro* и *in vivo*. Углублённое изучение 5-НТ_{2А}-антагонистического действия осуществлено с применением тест-системы Tango™ HTR2A-bla U2OS DA. Эффекты взаимодействия с нейромедиаторными системами исследованы с применением моделей «5-ГТФ-гиперкинез», «Галоперидоловая катаlepsия», «Апоморфиновая стереотипия», «Фенаминовая стереотипия», «Ареколиновый тремор», «Пикротоксиновые судороги». Изучение цитотоксических свойств было проведено в МТТ-тесте на фибробластах кожи человека⁵, нейротоксикологических эффектов с использованием многопараметрового нейротоксикологического теста по S.Irwin, а острой токсичности с определением показателя LD₅₀. Статистическая обработка данных была произведена с использованием программных пакетов GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США), Microsoft Excel 2016 (Microsoft Office, США).

В третьей главе приведены данные о влиянии соединения РУ-31 в средней эффективной дозе 10 мг/кг на патологические состояния, ассоциируемые с развитием мигренозной патологии.

В результате исследования противомигренозного действия соединения РУ-31 в дозе 10 мг/кг при однократном внутривенном введении установлена его способность эффективно снижать выраженность серотонин-индуцированного спазма сосудов в условиях ишемии на модели мигренозоподобного нарушения мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии (рисунок 1).

сотруднику, к.х.н. О.Н. Жуковской и главному научному сотруднику А.С. Морковнику за синтез и предоставление субстанции соединения РУ-31 для данной работы.

⁵ Выражаем благодарность Научно-образовательному центру фармации Казанского федерального университета за предоставление фибробластов кожи человека.

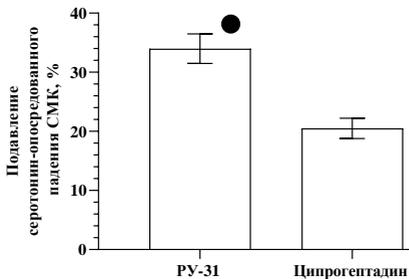


Рисунок 1 – Влияние соединения РУ-31 и ципрогептадина при однократном внутривенном введении на линейную скорость кровотока в системе средней мозговой артерии при серотониновой нагрузке (20 мкг/кг) в условиях преходящей ишемии.

Примечания: • – различия достоверны относительно показателей группы ципрогептадина, с использованием однофакторного дисперсионного анализа с постробработкой критерием Ньюмена-Кейулса ($p < 0,05$).

Соединение РУ-31 по уровню подавления падения скорости мозгового кровотока превосходит препарат сравнения ципрогептадин на 17%.

Установлено, что для соединения РУ-31 в дозе 10 мг/кг при однократном внутривенном введении характерно подавление ноцицептивных проявлений в условиях периферического уровня организации боли (орофациальная формалиновая гипералгезия). Изучаемое вещество снижает характерные ноцицептивные реакции во II фазе ноцицептивного ответа на 41%, не уступая препаратам сравнения (рисунок 2).

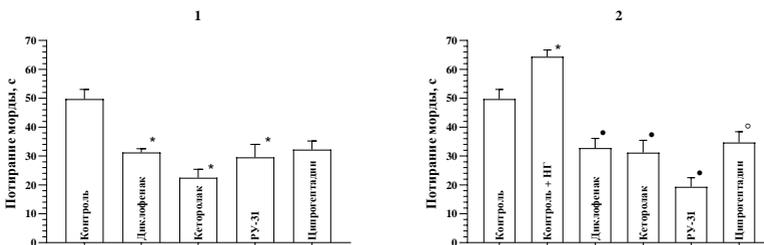


Рисунок 2 – Влияние соединения РУ-31 и препаратов сравнения при однократном внутривенном введении на длительность болезненного поведения крыс, вызванного подкожной инъекцией водного раствора формалина (1,5%, 50 мкл) в рецептивное поле в орофациальном формалиновом тесте (1) и в орофациальном формалиновом тесте (2) с интраперитонеальной нитроглицериновой нагрузкой (10 мг/кг).

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю, при параметрическом распределении, t-тест ($p < 0,05$); • – статистически значимо по отношению к контролю с нитроглицерином, при параметрическом распределении, t-тест ($p < 0,05$); ° – статистически значимо по отношению к контролю с нитроглицерином, при непараметрическом распределении, тест Манна-Уитни ($p < 0,05$).

В модифицированном варианте орофациального формалинового теста, отражающего дополнительную индукцию возбудимости периферических и центральных звеньев тригемино-вазкулярной системы,

специфичной для приступов мигренозной атаки выявлено, что изучаемое вещество уменьшает ноцицептивное поведение грызунов во II фазе ноцицептивного ответа на 70%, значительно превосходя препараты сравнения.

При изучении влияния соединения РУ-31 на выраженность воспалительного отёка, индуцированного субплантарным введением раствора серотонина, установлено, что соединение РУ-31 в дозе 10 мг/кг при однократном внутривенном введении способствовало снижению отёка лапки на 36%.

Таким образом, для соединения РУ-31 показана способность устранять серотонинопосредованные спазмы сосудов в условиях проходящей ишемии, выявлено выраженное анальгетическое действие и противовоспалительная активность.

В четвертой главе описаны результаты изучения психотропного потенциала соединения РУ-31 в диапазоне доз от 2 до 50 мг/кг⁶.

Для соединения РУ-31 характерно наличие выраженной анксиолитической активности в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Наказуемое взятие воды по Vogel» в дозах 2 и 10 мг/кг (рисунок 3 и 4).

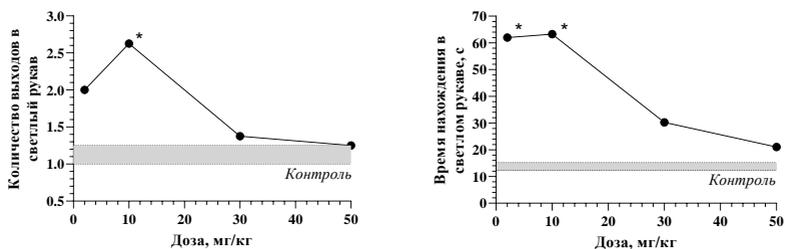


Рисунок 3 – Влияние соединения РУ-31 при однократном внутривенном введении на поведение крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Примечания: * – различия достоверны относительно показателей контрольных измерений, при непараметрическом распределении, тест Краскелла-Уоллеса с поправкой Данна ($p < 0,05$).

⁶ Выражаем глубокую признательность к.б.н. Д.В. Мальцеву за помощь в проведении исследования.

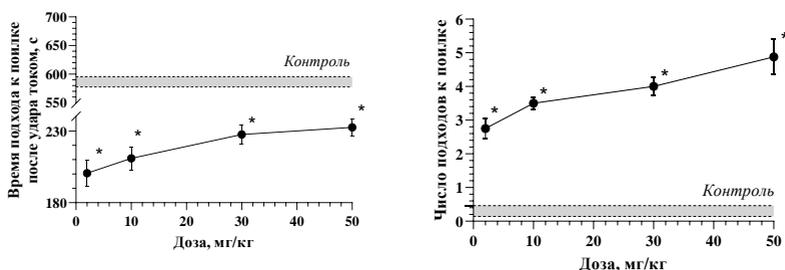


Рисунок 4 – Влияние соединения РУ-31 при однократном внутривенном введении на поведение крыс в тесте «Наказуемое взятие воды по Vogel».

Примечания: * – различия достоверны относительно показателей контрольных измерений, при непараметрическом распределении, тест Краскелла-Уолесса с посттестом Данна ($p < 0,05$).

В тесте «Принудительное плавание по Porsolt» соединение РУ-31 проявляет наиболее выраженную антидепрессивную активность в дозе 2 мг/кг (рисунок 5).

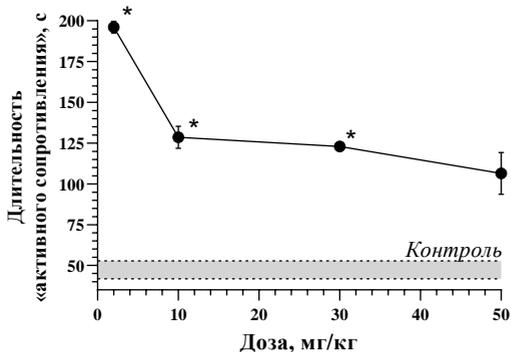


Рисунок 5 – Влияние соединения РУ-31 при однократном внутривенном введении на поведение крыс в тесте «Принудительное плавание по Porsolt».

Примечания: * – различия достоверны относительно показателей контрольных измерений, при параметрическом распределении, однофакторный дисперсионный анализ с посттестом Бонферрони ($p < 0,05$).

В пятой главе представлены данные о влиянии соединения РУ-31 на реологические свойства и коагуляцию крови⁷.

Показано, что соединение РУ-31 оказывает влияние на вязкость крови в условиях моделирования «синдрома гипервязкости» *in vitro* и у интактных животных при однократном внутривенном введении, по уровню активности сопоставимое с препаратом сравнения пентоксифиллином.

Кроме того, соединение РУ-31 способно снижать агрегацию эритроцитов в плазме в условиях повышенной вязкости крови. Однако,

⁷ Выражаем глубокую признательность д.м.н., доценту Л.В. Науменко за помощь в проведении исследования.

деформируемость суспензии отмытых эритроцитов, без влияния различных компонентов плазмы, соединение РУ-31 не изменяет, что свидетельствует о его воздействии на плазменный компонент данного показателя.

В результате исследования антикоагуляционных свойств было выявлено, что соединение РУ-31 не оказывает достоверного влияния на показатели свёртывающей системы крови (рисунок 6).

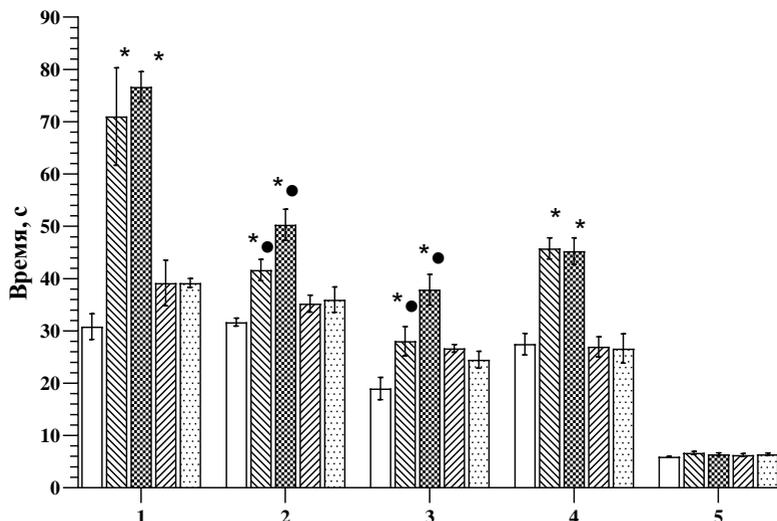


Рисунок 6 – Влияние соединения РУ-31 и препаратов сравнения при внутрижелудочном введении на время кровотечения и параметры коагулограммы крыс.

Примечания: 1 – время кровотечения; 2 – тромбиновое время; 3 – протромбиновое время; 4 – активированное парциальное тромбопластиновое время; 5 – фибриноген; * – различия достоверны относительно показателей контрольных измерений, с использованием однофакторного дисперсионного анализа с постобработкой критерием Ньюмена-Кеулса ($p < 0,05$); • – данные достоверны по отношению к варфарину, с использованием t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Комбинация варфарина и соединения РУ-31 приводит к удлинению протромбинового и тромбинового времени на 26% и 17% соответственно, что свидетельствует об усилении влияния комбинации на процессы свёртывания крови по внешнему пути активации.

В шестой главе описаны результаты по изучению влияния соединения РУ-31 на передачу внутриклеточных и внеклеточных сигналов.

В ходе исследования, с использованием технологии трансфицированных клеток, было показано наличие для соединения РУ-31

дозозависимого 5-HT_{2A}-антагонистического действия, опосредующего запуск внутриклеточного пострецепторного β-аррестинного каскада, по уровню эффективности сопоставимого с препаратом сравнения ципрогептадином (рисунок 7).

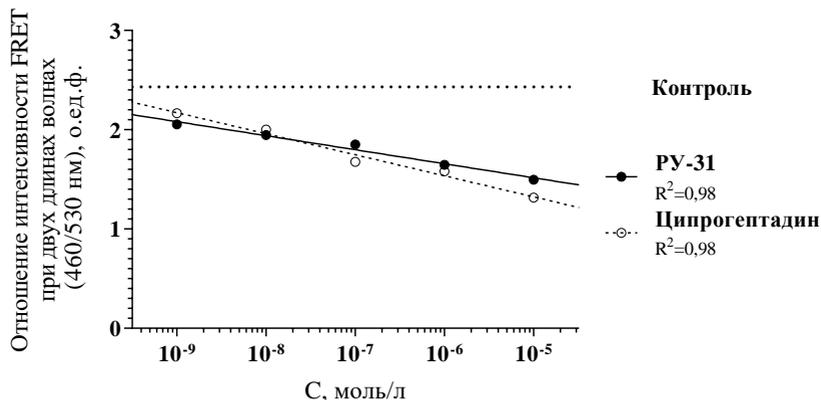


Рисунок 7 – Влияние соединения РУ-31 и ципрогептадина на выраженность 5-HT_{2A}-блокирующего действия *in vitro*.

Примечания: 5-HT_{2A}-антагонистическая активность *in vitro* изучалась с использованием клеточной трансфицированной тест-системы Tango™ HTR2A-bla U2OS DA (Thermo Fisher Scientific, США).

Подтверждена возможность дозозависимо изменять внеклеточные эффекты индуктора, преимущественно осуществляемые через 2 тип серотониновых рецепторов, а также определены наличие ГАМК-миметического действия, способности влиять на центральное М-холинергическое звено и обратный захват дофамина в широком диапазоне доз (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели острой токсичности соединения РУ-31 через 14 суток на мышах и крысах обоего пола

Нейромедиаторная система	Регистрируемый показатель	Тип мишени	Доза, мг/кг			
			2	10	30	50
Серотонинергическая	5-ГТФ гиперкинез	5-HT _{2A} -рецепторы	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
ГАМК-ергическая	Пикротоксиновые судороги	ГАМК _A -рецепторы	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Холинергическая	Ареколиновый тремор	М-холинорецепторы	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Дофаминергическая	Галоперидоловая катаlepsия	D ₂ -рецепторы	–	–	–	–
	Апоморфиновая стереотипия	D ₂ -рецепторы	–	–	–	–
	Фенаминовая стереотипия	Транспортёры	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑

Примечания: «↓» – антагонистический эффект; «↑» – агонистический эффект; «–» – отсутствие статистически значимого эффекта.

В ходе детализации аспектов противовоспалительного действия было показано, что соединение РУ-31 ингибирует ЦОГ-1 и не оказывает выраженного влияния на ЦОГ-2 (рисунок 8).

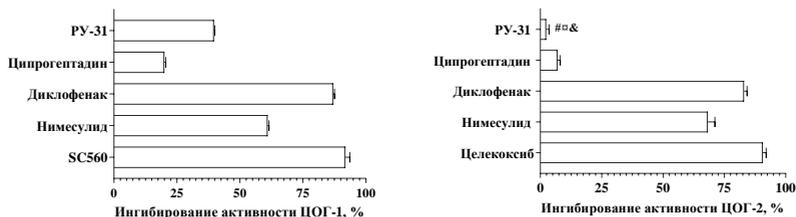


Рисунок 8 – Влияние соединения РУ-31 и препаратов сравнения на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 *in vitro*.

Примечания: # – статистически значимо по отношению к целекоксибу, при непараметрическом распределении, критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$); \square – статистически значимо по отношению к нимесулиду, при непараметрическом распределении, критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$); & – статистически значимо по отношению к диклофенаку, при непараметрическом распределении, критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Седьмая глава представляет результаты заключительного этапа исследования, в котором проводилось изучение токсикологических свойств РУ-31.

В результате проведённого исследования цитотоксичности в МТТ-тесте на фибробластах кожи человека установлена полунингибирующая концентрация соединения РУ-31, которая составила 36,8 мкМ, превосходя референсный цитостатик доксорубин на 95% (рисунок 9).

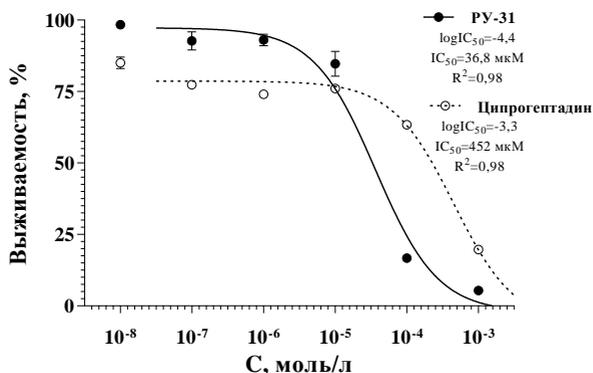


Рисунок 9 – Влияние соединения РУ-31 и препарата сравнения ципрогептадина на выживаемость клеток в МТТ-тесте (фибробласты кожи человека)

Примечание: статистическая обработка проведена с применением программы GraphPad Prism v.8.0 с использованием методов нелинейного регрессионного анализа.

Это свидетельствует о существенно более низком уровне токсичности данного соединения для клеток человека по сравнению с известным цитостатиком доксорубицином.

При изучении нейрофункционального статуса животных установлено, что для соединения РУ-31 в средней эффективной дозе и дозах, превышающих среднюю эффективную в 2 и 5 раз, не характерно влияние на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нервно-мышечное возбуждение и поведение животных. Обобщение результатов изучения влияния соединения РУ-31 на нейрофункциональный статус животных представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Влияние соединения РУ-31 на изменение параметров функционально-поведенческого статуса мышей при однократном внутрижелудочном введении

Тестируемые параметры	Доза, мг/кг				
	ЭД ₅₀	2×ЭД ₅₀	5×ЭД ₅₀	7,5×ЭД ₅₀	10×ЭД ₅₀
Поведенческие реакции					
Пассивность	–	–	–	↑	↑
Груминг	–	–	–	↓	↓
Спонтанная двигательная активность	–	–	↓	↓	↓
Нервно-мышечная возбудимость					
Реакция на прикосновение	–	–	–	↓	↓
Реакция на боль	–	–	–	↓	↓
Реакция на стук	–	–	–	–	↓
Расстройство походки	–	–	–	↑	↑
Тонус конечностей	–	–	–	–	–
Вегетативные эффекты					
Температура	–	–	–	↓	↓
Частота дыхательных движений	–	–	–	↑	↑

Примечания: ЭД₅₀ – средняя эффективная доза; «↓» – изменения, связанные с ослаблением тестируемого показателя; «↑» – изменения, связанные с усилением тестируемого показателя.

Наиболее значимыми из симптомов передозировки являются седация, снижение рефлекторных реакций на внешние раздражители; со стороны функционального состояния вегетативной нервной системы – повышение частоты дыхательных движений, гипотермия.

При этом, для препарата сравнения ципрогептадина был отмечен более низкий уровень доз, приводящих к развитию симптомов интоксикации, а именно снижению спонтанной двигательной активности, изменению нервно-мышечного возбуждения, изменению параметров, отражающих вегетативный статус.

В ходе проведения исследования острой токсичности на крысах и мышях обоего пола и двух путях введения (внутрижелудочном и внутривенном) была рассчитана величина полулетальной дозы (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели острой токсичности соединения РУ-31 через 14 суток на мышах и крысах обоего пола

Животные		Путь введения	LD ₅₀ , мг/кг	SD, мг/кг
Вид	Пол			
Мыши	♂	Внутрижелудочный	156,3	138,07 – 176,88
	♀		135,0	103,09 – 176,87
Крысы	♂		549,6	304,67 – 991,24
	♀		449,3	318,64 – 782,33
Мыши	♂	Внутривенный	63,9	44,79 – 91,44
	♀		54,8	47,35 – 63,44
Крысы	♂		59,0	46,14 – 75,41
	♀		47,3	40,87 – 54,74

Примечание: Статистическая обработка Microsoft Excel 2016 с использованием методов линейного регрессионного анализа.

Соединение РУ-31 по величине LD₅₀ согласно классификации токсичности по И.В. Березовской и И.В. Саноцкого соответствует с ГОСТом 12.1.007-76 отнесено к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование было направлено на расширенное изучение фармакологического потенциала соединения РУ-31.

Выявлена способность соединения РУ-31 в дозе 10 мг/кг устранять серотонинопосредованные сосудистые спазмы в условиях переходящей ишемии, что свидетельствует об эффективности данного соединения в состоянии острого и длительного нарушения мозгового кровотока.

В исследовании анальгетической активности соединения РУ-31 в условиях, отражающих этиопатогенетическую вовлеченность тригемино-васкулярной системы, а также дополнительную индукцию возбудимости периферических и центральных звеньев тригемино-васкулярной системы, специфичной для приступов мигренозной атаки выявлено, что соединения РУ-31 в дозе 10 мг/кг оказывает выраженное антиноцицептивное действие. Соединение РУ-31 в дозе 10 мг/кг способно уменьшать выраженность серотонининдуцированной воспалительной реакции.

Для соединения РУ-31 характерно наличие выраженной анксиолитической активности в дозах 2 и 10 мг/кг и антидепрессивной активности в дозе 2 мг/кг.

Соединение РУ-31 оказывает влияние на реологические свойства крови, снижая её вязкость и агрегацию эритроцитов, но, не изменяя их деформируемость. Соединение РУ-31 не оказывает достоверного влияния на показатели свёртывающей системы крови. Однако комбинация варфарина и соединения РУ-31 приводит к удлинению протромбинового и тромбинового времени, что свидетельствует об усилении влияния комбинации на процессы свёртывания крови по внешнему пути активации.

В ходе исследования, с использованием технологии трансфицированных клеток, было показано наличие для соединения РУ-31 дозозависимого 5-НТ_{2А}-антагонистического действия, опосредующего запуск внутриклеточного пострецепторного β -аррестинного каскада, по уровню эффективности сопоставимого с препаратом сравнения ципрогептадином. Для соединения РУ-31 характерно наличие 5-НТ_{2А}-антагонистического механизма действия *in vivo* в диапазоне доз 2-50 мг/кг, наиболее выраженный эффект отмечается в дозах, превосходящих среднюю эффективную в 3 и 5 раз. Соединение РУ-31 способно проявлять ГАМК-миметическое, М-холиноблокирующее действие *in vivo* в диапазоне до 2 – 50 мг/кг. Соединение РУ-31 ингибирует ЦОГ-1 и незначимо влияет на ЦОГ-2.

На заключительном этапе расширенного исследования свойств соединения РУ-31 была проведена оценка его токсичности. Установлена IC₅₀ соединения РУ-31, которая составила 36,8 мкМ. Для соединения РУ-31 в дозах 10, 20 и 50 мг/кг не характерно влияние на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нервно-мышечное возбуждение и поведение животных. Соединение РУ-31 по величине LD₅₀ относится к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

ВЫВОДЫ

1. Соединение РУ-31 в средней эффективной дозе 10 мг/кг проявляет способность устранять серотонинопосредованные сосудистые спазмы в условиях длительного нарушения мозгового кровотока, превосходя препарат сравнения ципрогептадин на 40%.
2. Для соединения РУ-31 в средней эффективной дозе характерно выраженное анальгетическое действие, по уровню активности превосходящее препарат сравнения ципрогептадин:
 - в условиях теста орофациальной формалиновой гипералгезии на 30%
 - в условиях теста орофациальной формалиновой гипералгезии с нитроглицериновой нагрузкой на 44%.
3. Соединение РУ-31 в средней терапевтической дозе 10 мг/кг снижает выраженность серотонининдуцированной воспалительной реакции, по

- уровню эффективности соответствуя препаратам сравнения ципрогептадину и диклофенаку.
4. Для соединения РУ-31 характерно наличие выраженной анксиолитической активности в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Наказуемое взятие воды по Vogel» в дозах 2 и 10 мг/кг. В тесте «Принудительное плавание по Porsolt» соединение РУ-31 проявляет наиболее выраженную антидепрессивную активность в дозе 2 мг/кг.
 5. Соединение РУ-31 оказывает влияние на реологические свойства крови, снижая её вязкость и агрегацию эритроцитов, но, не изменяя их деформируемость. По выраженности указанных эффектов соединение РУ-31 соответствует препаратам сравнения ципрогептадину и пентоксифиллину.
 6. Соединение РУ-31 не влияет на основные параметры коагуляционного звена гемостаза в дозе 10 мг/кг. Комбинация варфарина и соединения РУ-31 приводит к удлинению протромбинового и тромбинового времени на 26% и 17% соответственно.
 7. Для соединения РУ-31 характерно наличие 5-НТ_{2А}-антагонистического механизма действия:
 - *in vitro* в диапазоне концентраций 0,01 – 1 мкМ, по уровню эффективности сопоставимого с препаратом сравнения ципрогептадином
 - *in vivo* в диапазоне доз 2-50 мг/кг, наиболее выраженный эффект отмечается в дозах, превосходящих среднюю эффективную в 3 и 5 раз.
 8. Соединение РУ-31 оказывает ГАМК-миметическое, М-холиноблокирующее действие *in vivo* в диапазоне до 2 – 50 мг/кг.
 9. Для соединения РУ-31 характерна ингибирующая активность в отношении циклооксигеназы типа 1, превосходя по эффективности препарат сравнения ципрогептадин и уступая диклофенаку, при статистически незначимом влиянии на циклооксигеназу типа 2.
 10. Соединение РУ-31 оказывает умеренное цитотоксическое действие на фибробласты кожи человека, по уровню эффекта сопоставимое с препаратом сравнения ципрогептадином и уступающее по выраженности токсических свойств препарату сравнения доксорубину. Для соединения РУ-31 характерно отсутствие влияния на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нервно-мышечное возбуждение и поведение животных в средней эффективной дозе и дозах, превышающих среднюю эффективную в 2 и 5 раз. Соединение РУ-31 по величине LD₅₀ отнесено к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты о фармакодинамических свойствах соединения РУ-31, полученные в ходе настоящего исследования, могут быть включены в общий отчёт расширенного доклинического исследования специфической фармакологической активности нового противомигренозного средства.

Данные о токсичности, а также предположительном взаимодействии соединения РУ-31 с препаратами из групп антикоагулянтов, симпатомиметиков, ингибиторов моноаминоксидазы могут быть использованы для формирования брошюры исследователя.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

*Статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных
Минобрнауки РФ*

1. **Султанова, К.Т.** Анксиолитические свойства соединения РУ-31 / **К.Т. Султанова**, Д.С. Яковлев, Д.В. Мальцев, М.В. Мирошников, Я.В. Морковина, В.А. Анисимова, А.С. Морковник // Вестник ВолгГМУ. - 2018. - № 3(67). - С. 28-32.
2. Жуковская, О.Н. Синтез и фармакологическая активность производных С(2)-замещенных бензимидазола / О.Н. Жуковская, А.А. Спасов, Д.С. Яковлев, В.А. Косолапов, Д.В. Мальцев, А.С. Морковник, В.А. Бабкова, А.А. Бригадирова, Я.В. Агацарская, А.С. Таран, М.В. Мирошников, **К.Т. Султанова**, В.И. Корнилов, В.А. Анисимова // Химико-фармацевтический журнал. - 2019. - Т. 53. - № 3. - С. 10-15.
3. Агацарская, Я.В. Нейрорецепторные эффекты антимигренозного агента 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а] бензимидазола / Я.В. Агацарская, Д.С. Яковлев, Д.В. Мальцев, Ю.В. Семенова, Д.А. Салихов, **К.Т. Султанова**, В.А. Анисимова // Вестник ВолгГМУ. - 2019. - № 1(69). - С. 120-124.
4. Спасов, А.А. Нейротоксикологический профиль 5-НТ_{2А}-антагониста производного имидазобензимидазола / А.А. Спасов, Д.С. Яковлев, Д.В. Мальцев, М.В. Мирошников, **К.Т. Султанова**, О.Н. Жуковская, В.А. Анисимова, К.А. Нечаева // Токсикологический вестник. - 2019. - № 1(154). - С. 23-28.

Патенты

1. Фармацевтическая композиция противомигренозного действия в твердой лекарственной форме в виде таблеток: пат. 2696866 Рос. Федерация: А61К 31/4188 (2019.05); А61К47/00, А61К9/0053, А61К9/20, А61К9/2013, А61К9/2018, А61К9/2095, А61Р25/06 / Степанова Э.Ф., Курегян А.Г., Спасов А.А., Яковлев Д.С., Смирнова Л.А., **Султанова К.Т.**, Агацарская Я.В., Корнилов В.И., Петров В.И., Аджиевко В.Л.; заявители и

патентообладатели фед. гос. бюджет. образовательное уч-е. высш. образования «Волгогр. гос. мед. унив.» - № 2019106339, заявл. 05.03.2019; опубл. 07.08.2019, Бюл. № 22. – 14 с.

Статьи в журналах и сборниках материалов конференций

1. **Султанова, К.Т.** Нейротоксикологический профиль нового 5-НТ_{2A}-антагониста - соединения 1a и ципрогептадина / **К.Т. Султанова**, М.В. Мирошников, Золотова Е.А. // XXII Рег. конф. мол. исс-лей Волгог. обл.: тез. докл. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017. - С. 51-53.
2. **Султанова, К.Т.** Влияние кетансерина и ципрогептадина на вязкость крови *in vitro* / **К.Т. Султанова**, К.А. Нечаева, Я.А. Иванова // Мат. 76-й межд. науч-практ. конф. молод. ученых и студ-в. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2018. -С. 382.
3. Яковлев, Д.С. Мишень-ориентированный подход к разработке лекарственных средств для лечения мигрени / Д.С. Яковлев, Д.В. Мальцев, Я.В. Морковина, **К.Т. Султанова**, М.В. Мирошников, А.А. Бригадирова // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81. - № S. - С. 278.
4. **Султанова, К.Т.** Влияние нового 5-НТ_{2A}-антагониста на кровоток в области средней мозговой артерии в условиях ишемии / **К.Т. Султанова**, А.А. Бригадирова, Я.В. Морковина, Д.В. Мальцев, Д.С. Яковлев, Ю.В. Семенова // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81. - № S. - С. 235.
5. **Султанова, К.Т.** Влияние нового 5-НТ_{2A}-антагониста на реологические свойства крови в условиях гипертермии / **К.Т. Султанова** // Мат. 76-й межд. науч-практ. конф. молод. ученых и студ-в. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2018. - С. 380-381.
6. **Султанова, К.Т.** Длительность влияния нового 5-НТ_{2A}-антагониста на мозговой кровоток в условиях серотонинового спазма / **К.Т. Султанова**, Д.С. Яковлев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, Спецвыпуск 1. – С. 125
7. **Султанова, К.Т.** Контроль качества субстанции РУ-31 по уровню фармакологической активности / **К.Т. Султанова**, Я.А. Иванова, К.А. Нечаева // Мат. 76-й межд. науч-практ. конф. молод. ученых и студ-в. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2018. - С. 381.
8. **Султанова, К.Т.** Антидепрессивная активность нового 5-НТ_{2A}-антагониста в тесте «Принудительное плавание по Porsolt» / **К.Т. Султанова** // XXIV Рег. конф. мол. исс-лей Волгог. обл.: тез. докл. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2019. – С. 108-110.
9. Yakovlev, D.S. Blockade of 5-НТ_{2A} receptors as a strategy for the development of new antimigraine drugs / D.S. Yakovlev, A.A. Spasov, I. Agatsarskaya, **К.Т. Sulтанова**, V. Kornilov, A.S. Morkovnik, O. Zhukovskaya, V.A. Anisimova // MedChem Russia 2019. 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants. – Екатеринбург: Изд-во Уро РАН, 2019. - С. 134.

10. Яковлев, Д.С. Острая токсичность 5-НТ_{2А}-антагониста субстанции РУ-31 при пероральном введении / Д.С. Яковлев, **К.Т. Султанова**, М.В. Мирошников, Л.С. Мазанова, В.И. Корнилов, В.А. Анисимова // Сб. мат. XXVI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». – Москва: Изд-во Видокс, 2019. - С. 94.
11. **Султанова, К.Т.** Адаптация МТТ-теста на клеточной линии MCF-7 / Султанова К.Т., А.Г. Гасайниева, Е.А. Золотова // XXIV Рег. конф. мол. исс-лей Волгог. обл.: тез. докл. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2019. – С. 110-111.
12. **Султанова, К.Т.** Анксиолитические свойства нового 5-НТ_{2А}-антагониста в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» / **К.Т. Султанова**, М.В. Мирошников, Я.В. Агацарская, Д.В. Мальцев, В.И. Корнилов, Д.С. Яковлев, А.А. Спасов // Мат. XV Междун. Междисциплинарного Конгресса Нейронаука для медицины и психологии, Мск: МАКС Пресс, 2019. - С. 393-394.
13. **Султанова, К.Т.** Анальгетические свойства нового 5-НТ_{2А} –антагониста / **К.Т. Султанова**, А.С. Нагих, Я.А. Иванова, Д.С. Яковлев, В.А. Анисимова // Беликовские чтения - Мат. VII Всерос. науч-практ. конф. Пятигорск: Изд-во ПМФИ, 2019. – С. 179-183
14. **Султанова, К.Т.** Серотонинергические свойства соединения РУ-31 в тесте «5-ГТФ-гиперкинез» / **К.Т. Султанова** // Мат. 76-й межд. науч-практ. конф. молод. ученых и студ-в. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2019. -С. 372.
15. **Султанова, К.Т.** Серотонинблокирующая активность новых производных имидазобензимидазола / **К.Т. Султанова** // Мат. 78-й межд. науч-практ. конф. молод. ученых и студ-в. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2018. - С. 245-246.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-ГТФ – 5-гидрокситриптофан
 ГАМК – γ-аминомасляная кислота
 НГ – нитроглицерин
 ТВС – тригемино-васкулярная система
 ЦОГ – циклооксигеназа
 bla – ген β-лактамазы
 SD – доверительный интервал

СУЛТАНОВА КИРА ТИМУРОВНА

**ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ
СВОЙСТВ НОВОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук