

REFERENCES

1. Xanthine scaffold: scope and potential in drug development / N. Singh [et al.] // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, № 10
2. Barnes, P. J. Theophylline / P. J. Barnes AJRCCM. – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. 901-906
3. Mashkovskiy, M. D. Lekarny vennye sredstva / M. D. Mashkovskiy. – M.: Novaya volna, 2014. – 1216 s. (In Russ.).
4. Sintez i izuchenie vliyaniya na sistemu gemostaza soley 2-[3-metil-1-propilksantini-8-tio]uksusnykh kislot, soderzhashchikh ikhthietanovyitsiki / F.A. Khaliullin [i dr.] // Med. Vestnik Bashkortostana. – 2016. – T. 11, № 5. – S.140-144. (In Russ.).
5. Rezul'taty doklinicheskikh issledovaniy novoy tsiklogeksilammonievoy soli 2-[3-metil-7-(1,1-dioksothietanil-3)-1-etilksantini-8-tio]uksusnoy kisloty v otnoshenii sistemy gemostaza v usloviyakh in vivo / A.V. Samorodov [i dr.] // Voprosy biol., med. i farm. khimii. 2016. № 8. S. 10-17. (In Russ.).
6. Kamilov F.Kh., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Khalimov A.R., Khaliullin F.A., Gubaeva R.A., Shabalina Yu.V. Soli [3-metil-1-n-propil-7-(1,1-dioksothietanil-3)ksantini-8-tio]uksusnoy kisloty, proyavlyayushchie proagregantnyuyu aktivnost' // Patent RUS 2459825. – 27.08.2012. – Bull. № 24. (In Russ.).
7. Sintez soley (3-metilksantini-8-tio)uksusnykh kislot, soderzhashchikh tietanovyy tsikl, i ikh vliyaniye na agregatsiyu trombotsitov / A.Z. Saitgallina [i dr.] // Bash. khim. zh. – 2008. – T. 15, № 3. – S. 63-65. (In Russ.).
8. Sintez i antidiabeticheskaya aktivnost' proizvodnykh tiazolo[2,3-f]purinaiikhanalogoov / A.A. Spasov [i dr.] // Pharm. Chem. J. – 2017. – T. 51, № 7. – S. 13-19. (In Russ.).
9. Sintez i antidepressivnye svoystva 3-metil-7-(1,1-dioksothietan-3-il)-8-tsiklogeksilamino-1-etil-1N-purin-2,6(3N,7N)-diona / F.A. Khaliullin [i dr.] // Pharm. Chem. J. – 2017. – T. 51, № 12. – S. 3-6. (In Russ.).
10. Sintez i biologicheskaya aktivnost' etilovykh efirov 2-[8-arilmetilidengidrazino-3-metil-7-(1-oksothietanil-3)ksantini-1]uksusnykh kislot / K.G. Gurevich [i dr.] // Pharm. Chem. J. – 2020. – T. 54. – №3. – S. 3-10. (In Russ.).
11. Sintez 1-butilzameshchennykh proizvodnykh 3-metil-7-(tietanil-3)ksantina / Zh.K. Mamatov [i dr.] // Tez. dokladov. Vseross. molod. konf. Dostizh. molod. uch.: khim. nauki. Ufa (2018), S. 175-177. (In Russ.).
12. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. – M.: Grif i K. 2012. (In Russ.).
13. Metodiki issledovaniya khemilyuminestsentsii biologicheskogo materiala na khemilyuminometre KhLM-003. Metody otsenki antioksidantnoy aktivnosti biologicheskii aktivnykh veshchestv / R.R. Farkhutdinov, S.I. Tevdoradze // RUDN, Moskva, (2005). S. 147-154. (In Russ.).

УДК 615.076.9, 615.214.32

© А.Ф. Мифтахова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин, 2021

А.Ф. Мифтахова¹, И.Л. Никитина¹, Р.А. Габидуллин²
**ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО
 ПРОИЗВОДНОГО 1-(ТИЕТАНИЛ-3) ИМИДАЗОЛОВ
 В ТЕСТАХ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЗАО «БИОКАД», г. Санкт-Петербург

Депрессия является широко распространенным заболеванием во всем мире. Существующие на сегодняшний день методы фармакотерапии эффективны лишь у 30-40% пациентов, что делает поиск новых эффективных и безопасных средств, обладающих антидепрессивной активностью актуальным [10]. В ранее проведенных нами исследованиях найдены соединения из ряда производных 1-(тиетанил-3) имидазолов с антидепрессивной активностью [13]. Соединение I (дипотассиевая соль 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты) обладает низкой токсичностью и проявляет выраженные антидепрессивные свойства, что характеризует эту молекулу как перспективную для дальнейшего углубленного изучения.

Целью работы явилось изучение механизма действия соединения I в тестах нейрофармакологического взаимодействия.

Методы исследования. Для оценки влияния нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов на дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансмиссию использовали тесты апоморфиновой гипотермии и галоперидоловой катаlepsии. Способность изучаемого соединения изменять серотонинергическую нейротрансмиссию изучали в тесте 5-окситриптофанового (5-ОТФ) гиперкинеза, а в тесте с L-ДОФА оценивали способность соединения I ингибировать активность моноаминоксидазы.

Результаты проведенных исследований показали, что введение неинбредным мышам-самцам соединения I (2 и 14 мг/кг однократно внутривенно) усугубляло апоморфиновую гипотермию, уменьшало выраженность галоперидоловой катаlepsии и 5-ОТФ-индуцированного гиперкинеза и не влияло на эффект малых доз L-ДОФА.

Выводы. Таким образом, антидепрессивно – подобный эффект соединения I, возможно, связан с активацией дофаминергической нейротрансмиссии и подавлением серотонинергической нейротрансмиссии, но не с влиянием на активность моноаминоксидазы.

Ключевые слова: апоморфиновая гипотермия, галоперидоловая катаlepsия, 5-ОТФ индуцированный гиперкинез, L-ДОФАовая 1-(тиетанил-3) имидазолы.

A.F. Miftakhova, I.L. Nikitina, R.A. Gabidullin
**STUDY OF ANTI-DEPRESSIVE ACTION MECHANISM
 OF A NEW DERIVATIVE OF 1- (THIETANYL-3) IMIDAZOLES
 IN TESTS OF NEUROPHARMACOLOGICAL INTERACTION**

Depression is a widespread disease throughout the world. Currently existing methods of pharmacotherapy are effective only in 30-40% of patients, which makes the search for new effective and safe drugs with antidepressant activity relevant [10]. In our earlier studies, we have found compounds from a number of 1- (thietanyl-3) imidazole derivatives exhibiting antidepressant activity [13]. Compound I (dipotassium salt of 2-bromo-1- (thietanyl-3) imidazole-4,5-dicarboxylic acid) has low toxicity and exhibits pronounced antidepressant properties, which characterizes this molecule as promising for further in-depth study.

Therefore, the aim of this work was to study the mechanism of action of compound I in tests of neuropharmacological interaction.

Research methods. To assess the effect of 1-(thietanyl-3) imidazole derivative on dopaminergic and / or noradrenergic neurotransmission, tests of apomorphine hypothermia and haloperidol catalepsy were used. The ability of the studied compound to alter serotonergic neurotransmission was studied in the 5-hydroxytryptophan (5-ОТФ) hyperkinesis test, and in the L-DOPA test, the ability of compound I to inhibit the activity of monoamine oxidase was assessed.

The results of the studies showed that when administered to non-inbred male mice, compound I (2 and 14 mg / kg once intraperitoneally) aggravated apomorphine hypothermia, reduced the severity of haloperidol catalepsy and 5-ОТФ-induced hyperkinesis and did not affect the effect of low doses of L-DOPA.

Conclusion. Thus, the antidepressant-like effect of compound I is possibly associated with the activation of dopaminergic and suppression of serotonergic neurotransmissions, but not with the effect on the activity of monoamine oxidase.

Key words: apomorphine hypothermia, haloperidol catalepsy, 5-HTP-induced hyperkinesis, 1-(thietanyl-3) imidazoles.

Большое депрессивное расстройство является второй по величине проблемой здравоохранения во всем мире, связанной с инвалидностью, вызванной заболеванием [12]. На сегодняшний день основным методом лечения депрессии является фармакотерапия, но, учитывая, что в мире антидепрессанты эффективны только у 30-40% пациентов с депрессией [10], поиск новых безопасных и эффективных лекарств остается актуальным. С 2020 года на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ ведутся исследования по изучению психотропной активности новых производных тиазанзамещенных гетероциклических соединений [1,2,6,7]. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что ряд производных 1-(тиетанил-3) имидазолов, в том числе и соединение I, обладают низкой токсичностью и проявляют выраженные антидепрессивные свойства [13].

Целью настоящего исследования являлось изучение предполагаемого механизма действия нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов (соединение I) в тестах нейрофармакологического взаимодействия.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 264 белых неинбредных мышках, преимущественно самцах массой 22-24 г., полученных из питомника филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ – «Иммунопрепарат», г. Уфа. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92), со свободным доступом к воде и пище. Исследования проведены в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики [4]. В качестве препаратов сравнения использованы имипрамин 10 мг/кг (таблетки 25 мг, ЭГИС ЗАО Фармацевтический завод, Венгрия), а в тесте с леводопой (L-ДОФА) – пиразидол (таблетки 50 мг, Фармстандарт-Лексредства, Россия) в дозе 10 мг/кг. Соединение I вводили за 30 минут до тестов однократно внутрибрюшинно в дозах 2 и 14 мг/кг, референс-препараты – по аналогичной схеме. Контрольные животные получали эквивалент-

ные количества физиологического раствора. Тест апоморфининдуцированной гипотермии выполняли по методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств [3]. Ректальную температуру у мышей измеряли с помощью электротермометра TW2-193 (Braintree Scientific, США) до введения апоморфина (Apomorphine hydrochlorid hemihydrate, Sigma Aldrich, США) в дозе 10 мг/кг однократно внутрибрюшинно, а также через 30, 60 и 90 минут после введения. Тест галоперидоловой катаlepsии проводили по методу доклинического исследования лекарственных средств [3]. Каталептогенную реакцию оценивали в баллах (0–3) по шкале Di Chiara-Morelli [14] через 15,30,45 и 60 минут после введения галоперидола (раствор для в/м введения 5 мг/мл, Биннофарм АО, Россия) в дозе 3 мг/кг однократно внутрибрюшинно. Тест 5-окситриптофанового (5-ОТФ) гиперкинеза выполняли по методу доклинического исследования лекарственных средств [3], оценивали влияние соединения I на выраженность кивательного синдрома при введении 5-ОТФ (L-5-гидрокситриптофан, 99% Acros Organics, США) в дозах 50 и 300 мг/кг. Подсчет встряхиваний головы у мышей проводили в течение 1 минуты через 15,30,45 и 60 минут после введения 5-ОТФ. Влияние соединения I на эффекты L-ДОФА изучали по методу доклинического исследования лекарственных средств [3]. Ректальную температуру измеряли до введения L-ДОФА (3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-L-alanine, 99%, ACROS Organics, США) в дозе 140 мг/кг внутрибрюшинно однократно, а также через 30, 60 и 90 минут после введения L-ДОФА. Статистический анализ проведен с использованием специализированного программного обеспечения R Windows версии 3.6.2 [16]. Для описания вариационных рядов применяли медиану (Me) и межквартильный интервал (IQR). Для попарного сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Тест взаимодействия с апоморфином традиционно используют для оценки влияния исследуемого соединения на дофаминергическую и норадренергическую нейротранс-

сию [18]. Апоморфин статистически значимо снижал ректальную температуру мышей на $3,8^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,004$) через 30 минут, на $1,4^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,01$) через 60 минут и на $0,9^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,01$) через 90 минут после его введения. Препарат сравнения – имипрамин – статистически значимо уменьшал выраженность апоморфининдуцированной гипотермии на 30-, 60- и 90-й минутах эксперимента ($p = 0,001$, $p = 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно). Соединение I ни в одной из доз не препятствовало развитию апоморфиновой гипотермии на протяжении всего эксперимента, более того, в дозе 2 мг/кг на 60-й минуте эксперимента потенцировало эффект (температура была ниже на $1,38^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,01$) по сравнению с группой апоморфина). В дозе 14 мг/кг соединение I лишь незначительно усиливало апоморфиновую гипотермию (рис. 1). Известно, что апоморфин стимулирует пресинаптические D-рецепторы на норадренергических терминалях в гипоталамусе, снижает выброс норадреналина и температуру тела. Кроме того, это может быть связано с влиянием апоморфина на серотонинергическую передачу (блокада 5HT1 и 5HT2 рецепторов). Соединение I не только не препятствовало развитию апоморфиновой гипотермии, но и усугубляло ее, что может косвенно свидетельствовать как об отсутствии норадренергического компонента в механизме его действия, так и о возможном усилении дофаминергической нейротрансмиссии, а также о способности угнетать активность моноаминоксидазы (МАО) (для антидепрессантов, блокирующих МАО, характерна способность усиливать и пролонгировать гипотермический эффект апоморфина) [5].

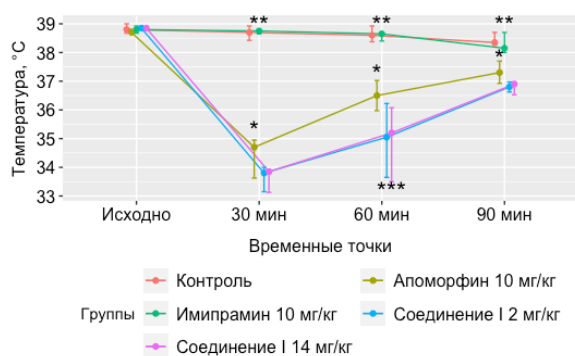


Рис. 1. Влияние соединения I на апоморфиновую гипотермию. Точки на диаграмме отображают медианы, вертикальные линии – межквартильный размах.

* $p < 0,05$ при сравнении апоморфина с контролем.

** $p < 0,05$ при сравнении имипрамина с апоморфином.

*** $p < 0,05$ при сравнении соединения I с апоморфином.

Развитие состояния каталепсии под влиянием галоперидола связывают как с блокадой дофаминовых рецепторов (D_2 , D_3) в нигростриатной области головного мозга, так

и с нарушением нейронального захвата и депонирования норадреналина [14]. Галоперидол вызывал развитие выраженной каталепсии во всех временных точках. Имипрамин статистически значимо препятствовал развитию каталепсии на протяжении всего эксперимента с наиболее выраженным эффектом в точке 45 мин ($p=0,001$) по сравнению с галоперидолом. Соединение I в дозе 2 мг/кг статистически значимо препятствовало развитию каталепсии на 30- ($p=0,01$), 45- ($0,007$) и 60-й ($0,01$) минутах эксперимента. В дозе 14 мг/кг соединение I не препятствовало развитию каталепсии на протяжении всего эксперимента, что может свидетельствовать об опосредованном дозозависимом усилении дофаминергической нейротрансмиссии, реализующимся через регуляцию синтеза и высвобождения дофамина (рис. 2). Возникновение галоперидоловой каталепсии связывают как с непосредственной блокадой D_2/D_3 - рецепторов, так и с блокадой 5HT2-рецепторов [11]. Таким образом, уменьшение выраженности галоперидоловой каталепсии под действием соединения I может быть связано с усилением дофаминергической нейротрансмиссии через влияние на 5HT2-рецепторы.

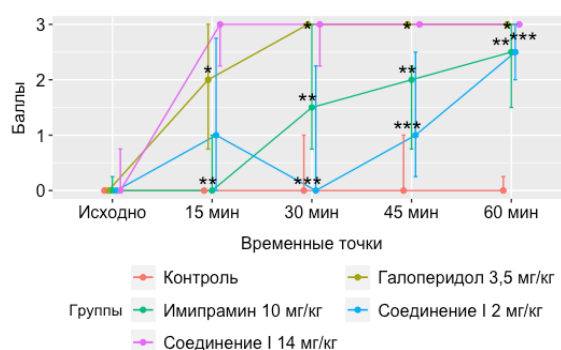


Рис. 2. Влияние соединения I на галоперидоловую каталепсию. Точки на графике отображают медианы, вертикальные линии – межквартильный размах (IQR).

* $p < 0,05$ при сравнении галоперидола с контролем.

** $p < 0,05$ при сравнении имипрамина с галоперидолом.

*** $p < 0,05$ при сравнении соединения I с галоперидолом.

Тест с 5-ОТФ используется для оценки влияния веществ на серотонинергическую нейротрансмиссию. В группе животных, получавших 5-ОТФ в низкой дозе – 50 мг/кг, наблюдалось единичное встряхиваний головой. В дозе 300 мг/кг 5-ОТФ вызывал выраженные встряхивания головой, достигавшие максимального количества на 15- и 30-й минутах эксперимента. Имипрамин не потенцировал эффекты малых доз 5-ОТФ (50 мг/кг) и статистически значимо снижал выраженность ОТФ – гиперкинеза, начиная с 15-й минуты эксперимента ($p = 0,0019$), во все временные точки (30-90 мин; $p < 0,001$ для всех) по срав-

нению с 5-ОТФ (300 мг/кг). Соединение I ни в одной из доз не потенцировало эффект малых доз 5-ОТФ, а в дозе 2 мг/кг подобно имипрамину статистически значимо уменьшало выраженность кивательного синдрома, начиная с 30-й мин ($p = 0,03$), через 45 мин ($p = 0,001$) и 60 мин ($p = 0,027$) после введения 5-ОТФ.

Соединение I в дозе 14 мг/кг на 15-й минуте увеличивало выраженность гиперкинеза по сравнению с 5-ОТФ ($p=0,01$), а в точках 45- и 60-й минут значимо его снижало ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно) (см. таблицу). Антидепрессанты с серотонинпозитивным компонентом действия могут усиливать эффекты малых доз 5-ОТФ и, наоборот, препараты с серотониннегативным эффектом могут уменьшить выраженность гиперкинеза, вызванного введением больших доз 5-ОТФ (предшественника серотонина) [9]. Соединение I не потенцировало эффект малых доз 5-

ОТФ, однако наряду с имипрамином уменьшало количество кивательных движений, вызванных введением больших доз 5-ОТФ, что, вероятно, связано с серотониннегативным эффектом данного соединения. Подавление серотонинергической трансмиссии может осуществляться разными путями: стимуляцию нейронального захвата серотонина, уменьшение высвобождения серотонина, стимуляцию пресинаптических 5HT₁-рецепторов или блокаду постсинаптических 5HT₂- и 5HT₃-рецепторов [15], а также через увеличение дофаминергической и/или адренергической передачи. Принимая во внимание результаты галоперидолового и апоморфинового тестов, можно предположить, что угнетение серотонинергической нейротрансмиссии (блокада 5HT₂-рецепторов) под действием соединения I может быть связано с увеличением дофаминергической нейротрансмиссии.

Таблица

Влияние соединения I на 5-ОТФ индуцированный гиперкинез

Время, мин	Параметр	5-ОТФ 50 мг/кг				5-ОТФ 300 мг/кг			
		Физраствор	Имипрамин 10 мг/кг	Соединение I 2 мг/кг	Соединение I 14 мг/кг	Физраствор	Имипрамин 10 мг/кг	Соединение I 2 мг/кг	Соединение I 14 мг/кг
15	n = X Me (IQR) p	48 1,0(0,0;2,0)	48 0,0(0,0;0,0) <0,001	8 1,0(0,0;2,0) 0,59	8 0,0(0,0;2,0) 0,21	48 12,0(7,0;15,0)	48 5,0(2,0;13,0) 0,0	8 14,5(7,7;18,7) 0,39	8 16,5(14,2;23,0) 0,01
30	n = X Me (IQR) p	48 1,0(0,0;3,0)	48 0,0(0,0;1,0) 0,001	8 1,0(0,0;2,0) 0,96	8 0,5(0,0;1,0) 0,18	48 12,0(9,0;16,2)	48 3,0(0,0;6,0) <0,001	8 4,0(2,7;12,2) 0,03	8 16,0(12,0;27,2) 0,09
45	n = X Me (IQR) p	48 0,0(0,0;4,0)	48 0,0(0,0;0,0) <0,001	8 0,5(0,0;1,2) 0,76	8 0,0(0,0;0,0) 0,07	48 9,5(7,0;12,0)	48 2,0(1,0;3,0) <0,001	8 5,0(2,7;6,5) 0,001	8 4,5(3,0;7,2) 0,001
60	n = X Me (IQR) p	48 0,0(0,0;2,0)	48 0,0(0,0;0,0) <0,001	8 0,0(0,0;0,0) 0,07	8 0,0(0,0;0,0) 0,07	48 7,0(3,0;9,0)	48 0,0(0,0;1,0) <0,001	8 3,5(1,0;5,0) 0,02	8 1,0(0,7;2,2) <0,001

Примечание. В таблице приведены медиана (Me), межквартильный интервал (IQR), n – количество наблюдений, p – уровень статистической значимости.

В тесте с L-ДОФА оценивали способность соединения I потенцировать эффекты малых доз L-ДОФА вследствие ингибирования МАО [3]. Введение L-ДОФА в малой дозе (140 мг/кг) сопровождалось развитием гипотермии на 30- и 60-й минутах эксперимента: температура снижалась в среднем на 2°C ($p < 0,001$). В дозе 700 мг/кг L-ДОФА (позитивный контроль), напротив, наблюдался рост ректальной температуры на 1,6°C ($p < 0,001$) по сравнению с интактными животными (негативный контроль).

На фоне низкой дозы L-ДОФА (140 мг/кг) пиразидол (10 мг/кг) вызывал гипертермию, схожую с эффектом высоких доз L-ДОФА (700 мг/кг). Соединение I в дозе 2 мг/кг не потенцировало эффект низких доз L-ДОФА (140 мг/кг), динамика гипотермии была сравнима с гипотермией при введении только L-ДОФА (140 мг/кг), под влиянием соединения I в дозе 14 мг/кг отмечалось усугубление гипотермии, вызванной введением

L-ДОФА (140 мг/кг) ($p = 0,007$ при сравнении с группой животных, получавших только малые дозы L-ДОФА) (рис. 3).

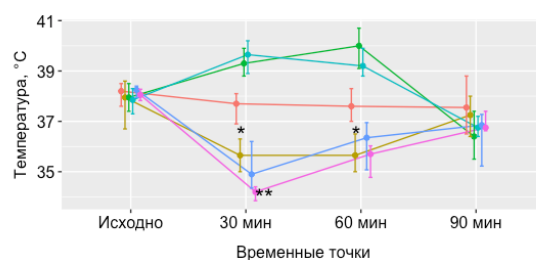


Рис. 3. Влияние соединения I на эффекты малых доз L-ДОФА. Точки на графике отображают медианы, вертикальные линии – межквартильный размах.

* $p < 0,05$ при сравнении L-ДОФА 140 мг/кг с контролем.
** $p < 0,05$ при сравнении соединения I 14 мг/кг с L-ДОФА 140 мг/кг

Известно, что ИМАО способны потенцировать эффекты малых доз L-ДОФА, вызывая гипертермию как и при введении больших

доз L-ДОФА. Поэтому закономерно, что селективный ингибитор МАО типа А – пиразидол (10 мг/кг), введенный на фоне малой дозы L-ДОФА, статистически значимо повысил ректальную температуру у мышей выше значений интактного контроля. Соединение I ни в одной из изученных доз не устраняло гипотермию малых доз L-ДОФА, что может свидетельствовать об отсутствии МАО – ингибирующей активности молекулы, а усугубление гипотермии при введении соединения I в дозе 14 мг/кг может свидетельствовать о его дозозависимом влиянии на дофаминергическую нейротрансмиссию.

Выводы. Таким образом, принимая во внимание результаты усугубления апоморфиновой гипотермии, наряду с препятствованием развитию галоперидоловой катаlepsии, а также со снижением выраженности 5-ОТФ индуцированного гиперкинеза и отсутствие потенцирования малых доз L-ДОФА под влиянием соединения I, можно предположить, что механизм антидепрессивного действия исследуемого соединения I связан с угнетением серотонинергической нейротрансмиссии. Данный механизм реализуется через усиление дофаминергической нейротрансмиссии без влияния на МАО и является дозозависимым.

Сведения об авторах статьи:

Мифтахова Альбина Флюровна – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albimiffu@gmail.com.
Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: irennixleo@gmail.com.
Габидуллин Ришат Анварович – к.м.н., биостатистик ЗАО «БИОКАД». Адрес: 198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34. E-mail: gabidullin@biocad.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тетансодержащие гетероциклы – новый класс антидепрессивных веществ / Алехин Е.К. [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 332–341.
2. Синтез новых производных 2-[3-БРОМ-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1,2,4-триазол-5-тио]уксусной кислоты с антидепрессивной активностью / Клен Е.Э. [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – № 12 (20). – С. 4–9.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. – Ч. I. – М.: Изд-во Гриф и К, 2013. – 944 с.
4. Решение Совета евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств // 2016. URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0081/> (дата обращения 17.04.21)
5. Сидоренко А.Г. Влияние этилового эфира и амида 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты на эффекты апоморфина у крыс / А.Г. Сидоренко, Р.В. Луценко. – 2016. – №3. – С. 123–127.
6. Синтез и биологическая активность 5-замещенных 3-бром-1-(тетан-3-ил)-1,2,4-триазолов / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – №7. – С.42–46.
7. Синтез и антидепрессивная активность 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, содержащих тетановый цикл / Ю.В. Шабалина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – №11 (53). – С. 21–24.
8. Selective noradrenaline reuptake inhibition enhances serotonergic neuronal activity and transmitter release in the rat forebrain / Arborelius L. [et al.] // Journal of Neural Transmission. 2004. – № 2 (111). – P. 127–139.
9. Head-twitch response induced by ergometrine in mice: Behavioural evidence for direct stimulation of central 5-hydroxytryptamine receptors by ergometrine / Balsara J. J. [et al.] // Psychopharmacology. – 2004. – № 3 (88).
10. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years / Blackburn T. P. // Pharmacology Research & Perspectives. – 2019. – № 3 (7). – С. 472.
11. Effects of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on acute and chronic dyskinetic effects induced by haloperidol in rats / Creed-Carson M. [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2011. – № 2 (219). – P. 273–279.
12. Health Quality Ontario Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment // Ontario Health Technology Assessment Series. 2017. – № 15 (17). – P. 1–167.
13. Synthesis and antidepressant activity of 2-bromo-1-(thietan-3-yl) imidazole-4, 5-dicarboxylic acid derivatives / Khaliullin F. [et al.] // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2017. – № 8 (9). – P. 154.
14. Role of substantia nigra pars reticulata neurons in the expression of neuroleptic-induced catalepsy / Morelli M. [et al.] // Brain Research. 198.1 - № 2 (217). – P. 375–379.
15. Somato-Dendritic Regulation of Raphe Serotonin Neurons; A Key to Antidepressant action / Quentin E. [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2018. – №12. – P. 982.
16. R Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing / R Core Team, Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019.
17. Regulation of dopamine neurotransmission from serotonergic neurons by ectopic expression of the dopamine D₂ autoreceptor blocks levodopa-induced dyskinesia / Sellnow R. C. [et al.] // Acta Neuropathologica Communications. – 2019. – № 1 (7). – P. 8.
18. Dopamine D₂ receptor supersensitivity in the hypothalamus of olfactory bulbectomized mice/Takahashi K.[et al.]/Brain Research - 2020. - №46.- P. 147.

REFERENCES

1. Tietansoderzhashchie geterotsikly – novyi klass antidepressivnykh veshchestv / Alekhin E.K. [i dr.] // Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta - 2012. - № 2. - P. 332–341.
2. Sintez novykh proizvodnykh 2-[3-BROM-1-(1,1-dioksotietan-3-il)-1,2,4-triazolil- 5-tio]uksusnoi kisloty s antidepressivnoi aktivnost'yu / Klen E.E. [i dr.] // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii - 2017. - № 12 (20). - P. 4–9.
3. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. / Pod red. A.N. Mironova, chast' pervaya. - Moskva: Izd-vo Grif i K, 2013. - 944 p.
4. Reshenie №81 Soveta evraziiskoi ekonomicheskoi komissii Pravila nadlezhashchei laboratornoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv // 2016.
5. Sidorenko A.G., Vliyanie etilovogo efira i amida 2-oksoindolin-3-glioksilovoi kisloty na efekty apomorfina u krys / Sidorenko A.G., Lutsenko R.V. - 2016. - №3. - P. 123–127.

6. Sintez i biologicheskaya aktivnost' 5-zameshchennykh 3-brom-1-(tietanil-3)-1,2,4-triazolov / Khaliullin F.A. [i dr.] // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii - 2010. - № 7. - P.42-46.
7. Synthesis and antidepressant activity of 8-amino-substituted-1-butyl-3-methylxanthines containing thietane ring / Shabalina Yu. V. [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. -2019.-No.11(53).-P.21-24.
8. Selective noradrenaline reuptake inhibition enhances serotonergic neuronal activity and transmitter release in the rat forebrain / Arborelius L.[et al.]//Journal of Neural Transmission. 2004.- No 2 (111) - P 127-139.
9. Head-twitch response induced by ergometrine in mice: Behavioural evidence for direct stimulation of central 5-hydroxytryptamine receptors by ergometrine / Balsara J. J. [et al.] // Psychopharmacology. - 2004 - No 3 (88).
10. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years / Blackburn T. P. // Pharmacology Research & Perspectives. - 2019 - No 3(7) - P. 472.
11. Effects of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on acute and chronic dyskinetic effects induced by haloperidol in rats / Creed-Carson M. [et al.] // Behavioural Brain Research. - 2011.- No 2(219). - P. 273-279.
12. Health Quality Ontario Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment //Ontario Health Technology Assessment Series. 2017. - No 15 (17). - P. 1-167.
13. Synthesis and antidepressant activity of 2-bromo-1-(thietan-3-yl) imidazole-4, 5-dicarboxylic acid derivatives / Khaliullin F.[et al.]. // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences - 2017. - No 8 (9). - P. 154.
14. Role of substantia nigra pars reticulata neurons in the expression of neuroleptic-induced catalepsy / Morelli M [et al.]. // Brain Research. 1981. - No 2 (217). - P. 375-379.
15. Somato-Dendritic Regulation of Raphe Serotonin Neurons; A Key to Antidepressant Action / Quentin E.[et al.] // Frontiers in Neuroscience. - 2018. - No 12. - P. 982.
16. R Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing / R Core Team, Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019.
17. Regulation of dopamine neurotransmission from serotonergic neurons by ectopic expression of the dopamine D₂ autoreceptor blocks levodopa-induced dyskinesia / Sellnow R. C.[et al.] // Acta Neuropathologica Communications. - 2019. -No 1(7) - P. 8.
18. Dopamine D₂ receptor supersensitivity in the hypothalamus of olfactory bulbectomized mice / Takahashi K.[et al.] // Brain Research. - 2020. - N46. - P. 147.

УДК 611.44.013

© Н.И. Муртазина, Е.Д. Луцай, С.В. Ершова, 2021

Н.И. Муртазина, Е.Д. Луцай, С.В. Ершова
**МАКРОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ
 И МИКРОТОПОГРАФИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА
 В ПРОМЕЖУТОЧНОМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА**
*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Оренбург*

Цель: описать макромикроскопическую анатомию и микротопографию щитовидной железы в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека.

Материал и методы. Исследование выполнено на 35 органокомплексах шеи плодов обоего пола с 19-ой по 22-ую неделю развития.

Результаты. По данным проведенного исследования кпереди от щитовидной железы в области правой и левой долей располагается рыхлая соединительная ткань небольшой толщины. Значение толщины соединительной ткани между задней поверхностью долей и пищеводом имеет билатеральные различия, что связано с отклонением шейной части пищевода влево. Правая и левая доли щитовидной железы находятся примерно на равном удалении от тела шейного позвонка $2,32 \pm 0,29$ мм и $2,27 \pm 0,31$ мм соответственно. Толщина капсулы щитовидной железы в области перешейка наибольшая – 40,10 (25,10-50,00) мкм. В изученном периоде онтогенеза имеется закономерность распределения фолликулов в паренхиме щитовидной железы, более крупные располагаются по периферии, мелкие – в центре долей, перешейка.

Выводы. Проведенное исследование позволило получить новые данные о макро- и микроскопическом строении щитовидной железы в промежуточном плодном периоде онтогенеза.

Ключевые слова: щитовидная железа, плод, онтогенез, промежуточный плодный период.

N.I. Murtazina, E.D. Lutsai, S.V. Ershova
**MACROMICROSCOPIC ANATOMY AND MICROTOPOGRAPHY
 OF HUMAN THYROID GLAND IN THE INTERMEDIATE FETAL PERIOD
 OF ONTOGENESIS**

The aim: to describe the macromicroscopic anatomy and microtopography of a thyroid gland in the interim fetal period of ontogenesis.

Material and methods: the research material includes 35 organocomplexes of fetal necks of both sexes from 19th to 22nd weeks of fetal development.

Results. According to the study anteriorly from the thyroid gland there is loose connective tissue, which is thickest in the area of the right and left lobes. The thickness of connective tissue of the posterior surface of the lobes and the esophagus is bilaterally different, due to the deviation of the cervical part of the esophagus to the left. The right and the left lobes of the thyroid gland are approximately equidistant from the body of the cervical vertebra – $2,32 \pm 0,29$ mm and $2,27 \pm 0,31$ mm, respectively. The thyroid capsule is thickest in the isthmus area and equals 40,10 (25,10-40,00) mcm. In the abovementioned period of ontogenesis there is a pattern of follicle distribution in the thyroid parenchyma: the larger ones are located peripherally, the smaller ones are concentrated in the center of the lobes and the isthmus.

Conclusion. The study allowed us to obtain new data on the macro- and microscopic structure of the thyroid gland in the intermediate fetal period of ontogenesis.

Key words: thyroid gland, fetus, ontogenesis, interim fetal period.