

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.015.33

© Коллектив авторов, 2017

Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, М.А. Уразбаев,  
Р.М. Киреева, А.А. Бахтигареева, К.В. Насырова  
**ТИЕТАНИЛКСАНТИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ  
ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

Поиск новых психотропных средств является одной из актуальных задач фармакологии. Работы отечественных и зарубежных авторов указывают на наличие психотропной активности у производных ксантина. Скрининг психотропных средств осуществляется путем изучения их влияния на поведение экспериментальных животных. Целью настоящего исследования явилось изучение действия новых тиетансодержащих производных ксантина на индивидуальное поведение белых беспородных мышей в тесте «открытое поле». Исследовано 25 вновь синтезированных соединений. Вещества вводили однократно внутривенно в двух дозах (1/10 и 1/100 от молекулярной массы).

Установлено, что новые производные тиетанилксантина изменяют поведение животных в тесте «открытое поле». Характер действия зависит от химической структуры соединения. Вещества Ф-34, Ф-61, Ф-86, Ф-102, ИА-4, УМ-23, Ф-101, Ф-147, Ф-159 оказывают седативное, Ф-30 – активирующее и противотревожное действия, Ф-45, Ф-102, Ф-106 и Ф-164 – противотревожное действие на белых беспородных мышей.

**Ключевые слова:** тиетанилксантины, тест «открытое поле», психотропная активность, белые беспородные мыши.

G.G. Davlyatova, L.A. Valeeva, M.A. Urazbaev,  
R.M. Kireeva, A.A. Bakhtigareeva, K.V. Nasyrova  
**THIETANYLXANTHINES – A PROMISING CLASS  
OF COMPOUNDS OF PSYCHOPHARMACOLOGICAL ACTION**

Search of new psychotropic drugs is one of relevant problems of pharmacology. Works of domestic and foreign authors indicate the presence of psychotropic activity in xanthine derivatives. Screening of psychotropic drugs is carried out by studying their influence on behavior of experimental animals. The purpose of the research was studying of action of new thietan-containing xanthine derivatives on individual behavior of white outbred mice in the "open field" test. 25 newly synthesized compounds were investigated. Single injection of substances were made intraperitoneally in two doses (1/10 and 1/100 from molecular weight).

It is established that new derivatives of thietanyl xanthine change the behavior of animals in the "open field" test. The nature of action depends on chemical structure of the compound. The substances F-34, F-61, F-86, F-102, IA-4, UM-23, F-101, F-147, F-159 have sedative, F-30 - activating and antianxiety, F-45, F-102, F-106 and F-164 - antianxiety action on white outbred mice.

**Key words:** thietanyl xanthines, "open field" test, psychotropic activity, white outbred mice.

Производные ксантина в настоящее время широко используются в медицинской практике. Кофеин применяют как психостимулирующее, теofilлин и эуфиллин как бронхолитические средства, а пентоксифиллин в качестве антиагрегантного средства [9]. Кроме этого, отечественными и зарубежными авторами среди синтетических производных ксантина обнаружены соединения, обладающие противомикробной, противогрибковой, противовирусной, иммуностропной, анальгетической, противовоспалительной, противоопухолевой и антидепрессивной активностями [1,6]. Обзор литературных данных указывает на перспективность поиска среди производных ксантина новых фармакологически активных веществ, в том числе и психотропных. При скрининге любого типа психотропного действия необходимо определение влияния новых соединений на индивидуальное поведение животных, для этого выполняется тест «открытое поле».

Цель исследования – изучить влияние новых тиетансодержащих производных ксан-

тина на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле».

### **Материал и методы**

Исследование было проведено на 240 беспородных мышках-самцах массой 20-23 г, выращенных в ГУП «Иммунопрепарат» (г. Уфа). Животные находились в стандартных условиях вивария при естественном светотемновом режиме, свободном доступе к воде и полнорационному корму в соответствии с ГОСТом Р50258–92. При выполнении экспериментов были строго соблюдены требования Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.), приказа МЗ РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики".

Животные были распределены на контрольные и опытные группы по 6-8 животных. Было проведено 5 серий экспериментов.

Объектом исследования стали 25 новых производных тиетанилксантина, синтезирован-

ных на кафедре фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ БГМУ Минздрава России с лабораторными шифрами: Ф-30, Ф-33, Ф-34, Ф-45, Ф-61, Ф-63, Ф-86, Ф-101, Ф-102, Ф-106, Ф-115, Ф-143, Ф-144, Ф-147, Ф-149, Ф-159, Ф-164, Ф-183, Ф-184, Ф-185, Ф-186, Ф-187, Ф-194, иа-4 и ум-23 [7].

Исследуемые соединения вводили однократно внутривенно в виде суспензии (0,1 мл на 10 г массы тела) за 30 мин до тестирования в дозах, равных 1/10 и 1/100 от молекулярной массы. Суспензию готовили *ex tempore* в 0,9% растворе натрия хлорида, используя стабилизатор Твин-80. Опытные группы получали исследуемые соединения, а контрольные – физиологический раствор с добавлением Твина-80 (плацебо).

Влияние новых производных ксантина на индивидуальное поведение мышей определяли по тесту «открытое поле», в котором ре-

гистрировали количество и длительность паттернов: перемещение (П), исследование отверстий (Н), вертикальная стойка (Вс), стойка с упором (Су), число заходов в центр (Ц), число актов груминга (АГ), длительность груминга (ДГ), дефекация (Д), уринация (У). Вычисляли ориентировочно-исследовательскую активность (ОИА), которая соответствует сумме паттернов Н, Вс и Су.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 6.1», используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Отличия считали достоверными при  $p < 0,05$  [3,8].

### Результаты и обсуждение

По результатам теста «открытое поле» было установлено, что ряд новых производных тиетанилксантина оказывают существенное влияние на индивидуальное поведение белых беспородных мышей (см. таблицу).

Таблица

Влияние однократного введения новых производных ксантина на параметры индивидуального поведения в тесте «открытое поле»

Группа	П (ДА)	Н	Вс	Су	Ц	АГ	ДГ	Д	У	ОИА
Серия 1 Контроль	103 [80;119]	18[16;26]	1[0;4]	11[6;15]	7,5[6;11,5]	1[0;2]	2[0;5]	1[1;2]	0[0;0]	32[21;44]
Ф-30 34,5 мг/кг	104[102;107]	14[13;18]	0[0;0]	7,5[3;10]	5[2;6]	1[0;1]	4[0;5]	0,5[0;2]	0,5[0;1]	21[18;35]
Ф-30 3,45 мг/кг	105[97;153]	22[18;35]	2[1;11]	23*[16;30]	24*[15;40]	0[0;3]	0[0;12]	1[0;2]	0[0;0]	59*[39;60]
Ф-33 34,9 мг/кг	63[62;65]	13[13;27]	2[1;3]	9,5[9;11]	4*[2;4]	0,5[0;1]	2,5[0;5]	1[0;1]	0[0;0]	25[23;40]
Ф-33 3,49 мг/кг	77[62;83]	18[12;21]	1[0;1]	17[12;17]	11[7;23]	1[0;1]	3[0;10]	0[0;3]	0[0;0]	34[30;35]
Ф-34 35 мг/кг	120[92;122]	25[22;26]	0[0;0]	6[1;20]	5,5[3;8]	1,5[1;3]	5,5[3;7]	0,5[0;2]	0[0;0]	33[30;44]
Ф-34 3,5 мг/кг	41*[37;44]	3*[0;4]	0[0;0]	1*[0;1]	3[1;7]	1[0;4]	8[0;18]	0[0;2]	0[0;0]	4*[0;5]
Ф-45 36,3 мг/кг	86[84;88]	21,5[16;26]	0,5[0;1]	12[9;14]	5,5[3;9]	1[0;2]	7,5[0;10]	0,5[0;2]	0[0;0]	33,5[25;40]
Ф-45 3,63 мг/кг	122[108;140]	12*[12;15]	1[0;7]	11[9;13]	21*[13;27]	0[0;1]	0[0;3]	0[0;2]	0[0;0]	33[26;41]
Ф-61 37 мг/кг	77,5*[63;83]	18[7;19]	0[0;0]	8,5[6;12]	6[3;8]	1[0;3]	5[0;14]	1[0;2]	0[0;0]	22[15;33]
Ф-61 3,7 мг/кг	51*[16;67]	7*[7;10]	0[0;3]	4[0;9]	6[1;15]	0[0;1]	0[0;2]	0[0;1]	0[0;0]	17*[16;18]
Серия 2 Контроль	102 [78;108]	21[16;26]	2[1;5]	10[8;15]	8[6;11]	1[0,5;1]	2[0;5]	1[1;1]	0[0;0]	36[24;46]
Ф-63 37,7 мг/кг	88[81;109]	25[19;27]	3[0;3]	14[14;19]	8[5;11]	1[1;1]	8[1;11]	0[0;2]	0[0;0]	37[27;40]
Ф-63 3,77 мг/кг	78[47;95]	9[7;22]	0[0;0]	12[7;12]	8[5;13]	3*[2;10]	15*[13;31]	0[0;2]	0[0;0]	21[14;34]
Ф-86 38 мг/кг	62*[62;74]	11*[8;14]	0*[0;0]	11[8;14]	2*[2;4]	0[0;1]	0[0;2]	2[1;2]	0[0;0]	22*[21;25]
Ф-86 3,8 мг/кг	113[101;117]	9*[2;9]	0[0;5]	7[1;18]	17[1;20]	0[0;1]	0[0;2]	0[0;2]	0[0;0]	28[16;32]
Ф-101 40 мг/кг	107[106;110]	17[6;25]	3[1;4]	13[12;19]	8,5[5;12]	1,5[0;2]	7[0;11]	0[0;0]	0[0;0]	38[33;49]
Ф-101 4 мг/кг	100[24;196]	2*[1;3]	1[0;2]	9[9;10]	23[0;38]	0[0;1]	0[0;11]	0*[0;0]	0[0;0]	12*[11;14]
Ф-102 39,5 мг/кг	56*[39;75]	10*[3;20]	0[0;3,5]	13[2;21]	11[4;17]	1[0;2]	6[0;11]	0[0;1]	0[0;0]	30[4;44]
Ф-102 3,95 мг/кг	58[66;68]	16[14;28]	0,5[0;3,5]	9[3;16]	12*[8;15]	0[0;1]	0[0;7]	0[0;1,5]	0[0;0]	29[22;40]
Ф-106 36,7 мг/кг	87[69;107]	13*[10;15]	3[3;5]	20*[19;23]	5,5[4;7]	1[0;1]	4[0;8]	1[1;1]	1[0;1]	37[24;39]
Ф-106 3,67 мг/кг	118[115;128]	24[24;26]	5[0;16]	18[15;19]	21*[15;29]	1[0;8]	6[0;33]	0[0;2]	0[0;0]	41[18;50]

продолжение таблицы

Серия 3 Контроль	103 [77;108]	18[16;25]	1[0;5]	13[6;15]	8,5[7;12]	1[0;2]	1[0;2]	1[1;1]	0[0;0]	37[24;48]
Ф-115 36,3 мг/кг	74[46;91]	14[8;20]	0,5[0;1,5]	7[3;11]	5,5[2,5;8,5]	1[0,5;1,5]	3[1;22]	0*[0;0,5]	0[0;0]	23[14;30]
Ф-115 3,63 мг/кг	70[68;11]	12[8;16]	4[1;5]	21[13;22]	14[9;21]	2[0;5]	7[0;16]	0*[0;0]	0[0;0]	30[30;40]
Ф-143 37,9 мг/кг	99[95;105]	15[15;21]	2,5[0,5;5,5]	19[12;26]	6,5[4;10]	1,5[0,5;3]	6[1,5;11]	0[0;1,5]	0[0;0]	33[32;38]
Ф-143 3,79 мг/кг	86[74;91]	12[9;16]	3[2;4]	15[13;20]	8[7;12]	2[0;2]	8[0;9]	0*[0;0]	0[0;0]	33[27;34]
Ф-144 36,7 мг/кг	114[97;126]	25[24;27]	3,5[0;8]	8[4;22]	6,5[6;12]	1[1;3]	5[5;7]	2*[2;3]	0[0;0]	46[36;54]
Ф-144 3,67 мг/кг	102[123;147]	16[19;26]	0[0;0]	9[1;16]	17[1;25]	1[0;1]	4[0;11]	0[0;2]	0[0;0]	25[28;42]
Ф-147 38,7 мг/кг	88[78;90]	15[9;19]	0[0;1]	5[5;12]	6[5;7]	1[0;1]	1[0;5]	1[0;1]	0[0;0]	28[24;28]
Ф-147 3,87 мг/кг	90[91;102]	16[10;20]	2[1;2]	3*[1;4]	5[3;17]	0[0;1]	0[0;10]	0[0;1]	0[0;0]	13*[22;40]
Ф-149 3,7 мг/кг	83[76;104]	18[18;22]	1[0;5]	8[8;16]	8[8;10]	1[0;1]	2[0;2]	1[0;1]	0[0;0]	27[27;39]
Ф-149 3,7 мг/кг	96[98;103]	12[12;20]	2[1;7]	5[4;8]	9[7;13]	1[0;2]	3[0;26]	0*[0;0]	0[0;1]	26[18;27]
Серия 4 Контроль	71[55;90]	15[11;22]	2,5 [0;8]	14 [10;16]	7 [5;11]	2[1;2]	8 [4;13]	1 [0;1]	0[0;1]	36[27;42]
Ф-159 27,3 мг/кг	68[61;72]	11[7;26]	0[0;0]	13[3;14]	2[1;6]	1[0;1]	6[0;8]	1[1;3]	0[0;0]	20[12;43]
Ф-159 2,73 мг/кг	70[40;80]	13[9;15]	5[5;6]	6*[5;8]	5[4;6]	1[0;1]	2[0;3]	0*[0;0]	0[0;0]	24*[20;29]
Ф-164 29,9 мг/кг	64[11;84]	21[15;28]	1[0;9]	9[5;17]	8[6;10]	1[0;1]	2[1;6]	0[0;0]	0[0;0]	32[18;46]
Ф-164 2,99 мг/кг	87[87;136]	17[15;18]	4[4;5]	8[7;10]	15*[12;17]	1*[1;2]	2[2;8]	1[1;2]	0[0;0]	28[28;31]
Серия 5 Контроль	94[85;96]	13[11;17]	5[2;8]	22[14;25]	9[8;11]	1[0;1]	1[0;6]	0[0;1]	0[0;0]	42[31;49]
Ф-183 29,6 мг/кг	78[71;83]	27[11;31]	2[0;3]	15[9;17]	9[2;9]	2[2;3]	9*[7;14]	0[0;0]	0[0;0]	38[27;50]
Ф-183 2,96 мг/кг	106[80;122]	10[9;18]	0[0;5]	10[7;16]	13[11;15]	0[0;0]	0[0;0]	1[0;1]	0[0;0]	24[20;26]
Ф-184 31 мг/кг	105[93;119]	19[14;32]	5[1;8]	18[11;19]	10[9;13]	1[0;1]	3[0;6]	0[0;0]	0[0;1]	46[31;52]
Ф-184 3,1 мг/кг	84[62;94]	15[12;16]	4[2;12]	17[14;19]	11[10;20]	1[0;2]	2[0;5]	0[0;0]	0[0;0]	37[36;38]
Ф-185 32,4 мг/кг	112[93,5;150]	21[18;24]	1*[0;2]	18[17;19]	11[10;12]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0]	40[35;44]
Ф-185 3,24 мг/кг	104[87;136]	12[8;19]	0*[0;3]	11[6;15]	14[11;17]	0[0;1]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0]	24[16;39]
Ф-186 32,4 мг/кг	86[74;89]	14[9;15]	0*[0;1]	7*[2;7]	3*[3;5]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;1]	0[0;0]	23[16;24]
Ф-186 3,24 мг/кг	87,5[83;102]	17[15;18]	1[0;6]	12[5;16]	18[13;20]	0[0;1]	0[0;2]	0[0;0]	0[0;0]	28[21;37]
Ф-187 33,8 мг/кг	84[72;103]	19[13;24]	1*[0;2]	11[7;19]	8[7;8]	2[1;3]	7[2;10]	0[0;1]	0[0;0]	34[23;41]
Ф-187 3,7 мг/кг	105[96;117]	15[13;16]	3[2;3]	8*[6;15]	8[5;14]	1[1;2]	5[4;6]	0[0;0]	0[0;0]	25[23;34]
Ф-194 3,7 мг/кг	70[65;72]	17[9;17]	0*[0;1]	15[14;16]	4[2;5]	1[0;1]	2[0;12]	0[0;0]	0[0;0]	31[26;33]
Ф-194 3,7 мг/кг	87[66;90]	12[11;15]	4[2;5]	10*[8;12]	13[4;15]	1[0;2]	4[0;10]	0[0;1]	0[0;0]	29[26;31]
Серия 6 Контроль	89[62;112]	8[5;12]	0[0;3]	12[10;19]	3[1;8]	0[0;0]	0[0;0]	1[0;2]	0[0;0]	23[18;27]
ИА- 4 44 мг/кг	34*[29;44]	4*[4;5]	0[0;0]	0*[0;2]	1[0;2]	0[0;1]	0[0;5]	0[0;0]	0[0;0]	5*[4;6]
ИА- 4 4,4 мг/кг	46,5[18,5;77]	9[8;11]	0[0;1]	6[3;13]	2[2;8]	1[1;1]	7*[5;14]	0[0;1]	0[0;0]	15[11;17]
УМ-23 52 мг/кг	67[63;80]	3,5[0;9,5]	0[0;4]	9,5[9;10]	2,5[0;6,5]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0,5]	0[0;0]	15,5[10;22,5]
УМ-23 5,2 мг/кг	55*[54;59]	9[8;10]	0[0;0]	10[2;12]	2[2;4]	0[0;1]	0[0;8]	1[1;2]	0[0;0]	21,5[15;23]

Примечание. В таблице представлены медиана (Me) и межквартильный размах [25%;75%]. \* p<0,05 – уровень достоверности для критерия Манна–Уитни по отношению к контролю соответствующей серии.

Действие исследуемых веществ имело разнонаправленный характер, связанный, по-видимому, с отличиями в химической структуре. Так, соединения Ф-34, Ф-61, Ф-86, Ф-102, ИА-4, УМ-23 статистически достоверно уменьшали длительность паттерна перемеще-

ние, что свидетельствует о подавлении двигательной активности мышей. При этом наиболее сильное седативное действие отмечено у соединений Ф-34, Ф-61, Ф-102, ИА-4, которые снижали двигательную активность животных более чем в 2 раза.

Вещества Ф-34, Ф-61, Ф-86, ИА-4 подавляли также ОИА. Наиболее сильный эффект произвели соединения Ф-34, который уменьшал ОИА мышей в 8 раз и ИА-4 – в 4 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, соединения Ф-34, Ф-61, Ф-86 и ИА-4 обладают наиболее выраженным седативным действием.

ОИА подавляли также Ф-101, Ф-147, Ф-159, но их действие было менее выраженным, чем у предыдущих соединений.

Количество заходов в центральную зону (показатель возможного анксиолитического действия) достоверно увеличивалось под влиянием Ф-45, Ф-106 и Ф-164 в 2,8, 2,8 и 2,1 раза соответственно по сравнению с контролем.

После введения Ф-33, Ф-86 и Ф-186 животные реже посещали центральный отсек открытого поля по сравнению с контрольными животными. Можно предположить об анксиогенном действии данных веществ, однако, судя по значениям интегральных критериев, уменьшение количества заходов в центральный отсек поля может быть проявлением седативного действия.

Действие соединения Ф-30 несколько отличалось от других производных титанилксантина. Он повышал ОИА, количество стоек с упором и количество заходов в центр в 1,8, 2,1 и 3,2 раза соответственно по сравнению с контролем, что указывает на наличие у этого вещества активирующего и противотревожного действия.

Таким образом, среди производных титанилксантина имеются соединения, обладающие седативным, активирующим и противотревожным действиями. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности поиска новых психотропных средств среди производных титанилксантина.

### Выводы

Изучено влияние новых титаносодержащих производных ксантина на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле».

Седативное действие на белых беспородных мышей оказывают производные титанилксантина Ф-34, Ф-61, Ф-86, Ф-102, Ф-101, Ф-147, Ф-159, ИА-4 и УМ-23. Наиболее выраженный седативный эффект выявлен у Ф-34, Ф-61 и ИА-4.

Противотревожное действие выявлено у соединений Ф-45, Ф-106 и Ф-164. Активирующее и противотревожное действия оказывает соединение Ф-30.

### Сведения об авторах статьи:

**Давлятова Гульнара Гаяновна** – ассистент кафедры фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)2 -72-49-25. E-mail: madina\_gabashi@mail.ru.

**Валеева Лилия Анваровна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)2 -72-49-25. E-mail: bsmu.pharmacology2@yandex.ru.

**Уразбаев Максат Азатович** – ассистент кафедры фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 271-23-16. E-mail: great-blood-mak@mail.ru.

**Киреева Раиса Масгутовна** – к.м.н., доцент фармакологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)2 -72-49-25. E-mail: bsmu.pharmacology2@yandex.ru.

**Бахтигареева Альбина Азатовна** – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albina5528@gmail.com.

**Насырова Ксения Владиленовна** – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: n\_kseniya2013@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гельман, В.Я. Получение обобщенных критериев для оценки поведения крыс в условиях открытого поля / В.Я. Гельман, С.И. Кременевская // Физиологический журнал СССР. – 1990. – Т.76, №4. – С.553-556.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Изучение нейропсихофармакологических эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В.В. Багметова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №1. – С.54-59.
4. Синтез и антидепрессивные свойства гидразида 2-[3-метил-7-(титанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. - Т.50, №6. - С. 8-11.
5. Синтез и биологическая активность 8-бензиллиденгидразино-3-метил-7-β-метоксиэтилксантинов / Н.И. Романенко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т.48, №7. – С. 26-29.
6. Филипенко, Ю.В. Синтез и биологическая активность новых N-1-замещенных 7-(титанил-3)ксантинов: дис. ... канд. фарм. наук. - Самара, 2006. - 183 с.
7. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2-е изд., перер. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
8. Хафизьянова, Р.Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурыкин, Г.Н. Алеева. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.
9. Шимановский Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. – М.: Физико-математическая литература, 2010. – 624 с.