

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

факультет хімії та фармації

Кафедра фармакології та технології ліків

Д и п л о м н а р о б о т а

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: «Вплив на функціональний стан ЦНС похідних піперазину»
«Piperazine derivatives influence on the functional state of the central nervous
system»

Виконала: студентка денної форми навчання
Спеціальності 102 Хімія
Яременко Віталія Олегівна

Керівник: к. б. н., доц. Сівко Г.І.

Рецензент: д. б. н., с.н.с. Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ____ від _____ 2019 р.

Захищено на засіданні ЕК № ____
протокол № ____ від « ____ » _____ 2019 р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Завідувач кафедри
_____ проф. Грицук О.І.
(підпис)

Голова ЕК
_____ к. х. н., доц. Чеботарьов О.М.
(підпис)

Одеса – 2019

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційну роботу «Вплив на функціональний стан ЦНС похідних піперазину» викладено на 53 сторінках друкованого тексту, вона включає 3 таблиці, 11 рисунків. В роботі наведено посилання на 53 літературних джерела.

Мета дослідження – встановлення зв'язку структура – нейрофармакологічні властивості (анксіолітичні, седативні, антидепресивні) нових похідних арилпіперазину.

Критерієм наявності нейрофармакологічних властивостей сполук вважали достовірні зміни, порівняно з контролем, активності щурів та мишей в поведінкових реакціях на моделях «Відкритого поля», «Конфліктної ситуації» та «Форсованого плавання».

Встановлено, що серед сполук, структура яких відрізнялась довжиною вуглеводневого ланцюга, найвищий рівень анксіолітичної активності мала сполука з довжиною ланцюга в 4 атоми вуглецю

Також показано, що структурна модифікація замісника в піперазиновій частині молекули теж значним чином впливає на характеристики спектру нейрофармакологічної активності.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Характеристика серотонінових - 5-НТ1А рецепторів.....	9
1.2. Фізіологічна роль серотонінергічної системи в регуляції процесів тривожності	11
1.3. Зв'язок структура – фармакологічні властивості лігандів серотонінових рецепторів	14
1.4. Клітинні і нейрохімічні механізми дії буспірону	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
2.1. Матеріали досліджень	25
2.2. Методи дослідження.....	26
2.2.1 Методика визначення орієнтовно-дослідницької поведінки за методом "Відкрите поле" в дослідгах in vivo на щурах	26
2.2.2. Методика оцінки антидепресивної активності за методом «форсованого плавання» Порсолта в дослідгах in vivo на мишах.....	27
2.2.3. Методика "Конфліктна ситуація " Вогеля (модифікація Вороніної) в дослідгах in vivo на щурах при внутрішньоочеревному введенні	27
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	30
3.1. Дослідження нейрофармакологічних властивостей нафталімідо(алкіл)піперазинів з різною довжиною алкільного ланцюга	31
3.1.1. Визначення анксиолітичної активності в ряду нафталімідо(алкіл)піперазинів з довжиною алкільного ланцюга (n=3-5)	32
3.1.2. Вивчення седативних властивостей похідних нафталімідо(алкіл)піперазину з довжиною алкільного ланцюга (n=3-5) .	34
3.2. Дослідження нейрофармакологічних властивостей нафталімідо(алкіл)піперазинів з довжиною алкільного ланцюга (n=4) і різними замісниками в піперазиновій частині молекули	35

3.2.1	Визначення анксиолітичної активності в ряду нафталімідо(алкіл)піперазинів з різними замісниками в піперазиновій частині молекули	36
3.2.2	Вивчення седативних властивостей похідних нафталімідо(алкіл)піперазину з різними замісниками в піперазиновій частині молекули	38
3.3.	Загальна характеристика виявлених анксиолітичних та седативних властивостей нових похідних арилпіперазину	40
3.4.	Встановлення антидепресивних властивостей похідних арилпіперазину	42
	УЗАГАЛЬНЕННЯ	46
	ВИСНОВКИ.....	48
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	49

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

5HT- 5-гідрокситриптамін, серотонін

5HT1A- серотонінові рецептори підтипу 1А

5HT2- серотонінові рецептори підтипу 2

D2 дофамінові рецептори підтипу 2

α 1 адреналінові рецептори підтипу 1

ЦНС центральна нервова система

ГЕБ гемато-енцефалічний бар'єр

ДЯШ дорсальне ядро шву

8-ОН-DPAT 8-окси-2-(ди-Н-пропіламіно)тетралін

ED50 ефективна доза (ефект у 50% тварин)

Ki константа інгібування зв'язування з рецепторами

IC50 концентрація напівмаксимального інгібування

ВСТУП

Буспірон і його аналоги викликають великий інтерес через властиву їм анксиолітичну дію. Ці препарати широко застосовуються для лікування нервових розладів різної етіології, нав'язливих і депресивних станів [1].

Механізм дії буспірону і його аналогів опосередкований їх зв'язком з серотоніновими рецепторами, підтипу 5-НТ1А.

Серотонін (5-окситриптамін, 5-НТ) і його рецептори беруть участь в різноманітних фізіологічних і патофізіологічних процесах [2, 3]. Під час останніх десяти років в літературі описано сім класів 5-НТ-рецепторів (5-НТ1-7), включаючи, щонайменше, чотирнадцять їх підтипів (А, В, С ...) [4, 5].

Відомо, що серотонінові рецептори підтипу 5-НТ1А беруть участь в розвитку психіатричних розладів, таких як депресія і тривожність [6]. Протягом останніх років в плані розробки нових анксиолітичних (протитривожних) лікарських засобів інтенсивно вивчаються ліганди серотонінових 5-НТ1А-рецепторів.

Буспірон, є похідним арилпіперазину, володіє високим аффінітетом до 5-НТ1А-рецепторів ЦНС і є першим препаратом з цього ряду, який почав застосовуватися в клінічній практиці як вибіркового анксиолітик для лікування хворих з синдромом тривоги [7]. На відміну від анксиолітиків 1,4-бенздіазепінового ряду у цього препарату відсутні протисудомні, гіпноседативні та міорелаксантні властивості. Також 1,4-бенздіазепіни володіють низькою селективністю до 5-НТ1А рецепторів і своїми фармакологічними властивостями не повною мірою задовольняють вимогам клініки через повільний розвиток ефекту (протягом одного - двох тижнів) [8].

Анксиолітичні ефекти аналогів буспірону (гепірону, іпсапірону, кампірону, НАМ-190 і ін.) також обумовлені, головним чином, зв'язуванням з 5-НТ1А-рецепторами ЦНС. Більшість цих лігандів є агоністами або частковими агоністами цих рецепторів. Крім їх можливого терапевтичного

застосування в психіатрії, роботами авторів було показано, що агоністи 5-HT_{1A} рецепторів проявляють також нейропротективні властивості [9].

У відділі медичної хімії ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України були синтезовані різні аналоги буспірону – похідні арилпіперазину [10, 11].

В роботі вивчалися анксиолітичні властивості 6 нових похідних арилпіперазину – з довжиною вуглеводневого лінкера $n = 3-5$ і різними замісниками в арилпіперазиновій частині молекули.

Метою роботи було – встановлення зв'язку структура – нейрофармакологічні властивості (анксиолітичні, седативні, антидепресивні) нових похідних арилпіперазину.

У зв'язку з метою роботи були поставлені наступні задачі:

1. Встановити анксиолітичну активність нових похідних арилпіперазину, які містять в імідній частині молекули нафталімідний фрагмент за методикою «Конфліктна ситуація» Вогеля.

2. Визначити наявність седативної активності нових похідних нафталімідоалкілпіперазину в тесті «Відкрите поле».

3. Встановити антидепресивну активність нових похідних нафталімідоалкілпіперазину за методом «Форсованого плавання» Порсолта.

Об'єкт дослідження: дія нових похідних нафталімідоалкілпіперазину на поведінку щурів в тесті «Конфліктна ситуація», «Відкрите поле» та «Форсоване плавання».

Предмет дослідження – встановлення зв'язку структура – нейрофармакологічні властивості нових похідних нафталімідоалкілпіперазину.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Було вивчено 6 нових синтезованих сполук – похідних арилпіперазину, імідна частина яких мала в якості замісника нафталімідний фрагмент .

На основі аналізу впливу нових похідних арилпіперазину на поведінку щурів в тесті «Конфліктна ситуація» в дозі 10 мг/кг в порівнянні з буспіроном. Встановлено, що сполука 4 анксиолітичною активністю не володіла. Сполуки 3, 5, 6 показали виражену анксиолітичну активність, яка в 1,5-2,5 рази перевищувала рівень контролю, а результати сполук 1, 2 були максимально наближенні до рівня буспірону.

За методикою «Відкритого поля», що характеризує рівень седативних властивостей досліджуваних сполук, було встановлено, що їх наявність чітко виражена у сполук 3, 4, 5, тому що рівень ЗРА відповідних піддослідних груп тварин складав лише 49,2%, 21,2% та 37,3%, відповідно, від рівня контролю. Щодо інших сполук, то їх ЗРА сягала контролю (сполуки 2), або була дещо знижена, але достовірно не відрізнялася від результатів буспірону (сполука 1, 6).

При вивченні антидепресивних властивостей похідних арилпіперазину показано, що лише одна сполука, що володіла ними – сполука 1, яка належить до ряду нафталімідоалкілпіперазинів, містить хлор в мета-положенні піперазинової частини молекули і має лінкер довжиною в три вуглеводневі атоми. У групи тварин, якій вводили сполуку 1 час іммобілізації знижувався на 54,3% у порівнянні з контролем

Подальші перетворення довжини вуглеводневого ланцюга у бік збільшення числа метиленових атомів до $n=4$, 5 (сполуки 2, 3), а також збільшення числа метиленових атомів до $n=4$ на фоні введення різних замісників в піперазинову частину молекули, призводить до втрати антидепресивних властивостей, тому що час іммобілізації перевищував рівень контролю приблизно в 2,5 рази (сполуки 4 і 6), або достовірно не відрізнявся від нього (сполука 5).

Серед вивчених похідних арилпіперазину сполуки 1, 2 є перспективними для пошуку нових ефективних анксиолітичних засобів, які можуть знайти застосування в медичній практиці.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що наявність і характер замісника в піперазиновій частині молекули, а також довжина вуглеводневого ланцюга значним чином впливають на рівень анксиолітичної активності сполук.

2. Серед вивчених сполук найвищою анксиолітичною активністю, на рівні буспірону, володіла сполука, що містила хлор в піперазиновій частині молекули та мала лінкер довжиною в три вуглеводневих атоми.

3. Показано, що деякі серед вивчених сполук седативною активністю не володіли (сполуки 2), але були й такі, в яких загальна рухова активність була знижена до рівня буспірону (сполуки 1, 6), або взагалі низькою (сполуки 3, 4, 5), що свідчить про наявність у них значних седативних властивостей.

4. В тесті «форсованного плавання» Порсолта була виявлена лише одна сполука (1), що володіла вираженими антидепресивними властивостями, які перевищували показники препарату порівняння - буспірону. Всі інші сполуки антидепресивною активністю не володіють.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурчинский С. Г. Современные аспекты депрессивных состояний. Журн. Практичного лікаря.- 2001.- С. 63 – 65.
2. Зефирова О. Н., Зефиров Н. С. Физиологически активные соединения, взаимодействующие с серотониновыми (5-гидрокситриптаминавыми) рецепторами. Успехи химии. – 2001.– С. 382-407.
3. Харкевич Д. А. Фармакология // Издательский дом «ГЭОТАР – МЕД». – 2004. – С. – 735
4. Hjorth S. Serotonin 5-HT_{1A} autoreceptor blockade potentiates the ability of the 5-HT uptake inhibitor citalopram to increase nerve terminal output of 5-HT in vivo: a microdialysis study // J. Neurochem. – 1993 – 60. – P. 776 – 779.
5. Kreiss D.S., I. Lucky. Effect of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1995 – 274. – P. 866 – 876.
6. Gurioitz D. Role of 5-HT_{1A} receptors in depression and anxiety // Dryg discuss. Today. – 1999 -4.- P. 142 – 143.
7. Харин Р. Ф., Комиссаров Т. В., Комиссарова Р. А. Буспирон как представитель нового поколения транквилизаторов – анксиоселективных. // Фармакол и токсикол- 1991.- Т. 54, № 3.- С. 70 – 75.
8. Puzatian T., Kawase K. Dose the addition of pindolol accelerate or enhance the response to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants// Parmacotherapy. – 1999 – 19. – P.205 – 212.
9. Молодавкин Г. М., Воронина Т.А. Буспирон – препарат широкого профиля // Эксперим. и клин. фармакол. 1997. – Т. 60, № 2. – С. 3 – 6.
10. Jurczyk S., Maryniak E., et al., New arylpiperazine 5-HT_{1A} receptor ligands containing the pyrimido[2,1-*f*]purine fragment: synthesis, in vitro and in vivo pharmacological evolution // J. Med. Chem. – 2004. – 47. – P. 2659 – 2666.

11. *Bridge M.W., Marvin G., Thompson C. E., et al.* Quantifying the 5-HT_{1A} agonist action of buspirone in man // *Psychopharmacol.* – 2001. – 158. – P. 224 – 229.
12. *Фрум Д.* Лечение депрессий: новый выбор. *Лечащий врач.* – 1999. – 4. – С. 14-15.
13. *De Boer S. F., Lesourd M., Mocaer E., et al.,* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999 – 288 (3). – P. 1125 – 1133.
14. *Clarke D. E., Elworthy T.R., Morgans D.J., et al.,* Preparation of 3-(4-phenylpiperazin-1-yl) propyl-amino, thio- and oxy-pyridine, pyrimidine and benzene derivatives as α_1 -adrenoreceptor antagonists // *Eur. Pat. Appl. EP, 711, P. 757; Chem. Abstr.* – 1996 – 125, 86679.
15. *Bill D.J., Knight M., Foster A.* Direct evidence for an important species differences in the mechanism of 8-OH-DPAT- induced hypothermia. // *Br. J. Pharmacol.* – 1991 – 103. – P. 1857 – 1864.
16. *Hjorth S., Bengtson H. J., Milano S., et al.,* Studies on the role of 5-HT_{1A} autoreceptors and α_1 -adrenoreceptors in the inhibition of 5-HT release-I BMJ7378 and prazosin // *Neuropharmacol.*, 1995 – Vol. 34, 6. – P. 615 – 620.
17. *Schwartz J-C., Diaz J., Pilon C., et al.,* Possible implications of the dopamine D₃ receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug action // *Brain Res. Rev.* – 2000 – 31. – P.277 – 287.
18. *Van Steen B.J., Wijngaarden J., Tulp M., et al.* Structure – affinity relationships studies on 5-HT_{1A} receptor ligands. Heterobicyclic phenylpiperazine with N₄-alkylsubstituents // *J. Med. Chem.* – 1993 –Vol. 36. – P. 2751 – 2760.
19. *Andronati S.A., Simonov Yu.A., Chumakov Yu.M. et al.* Synthesis and structure of 4-phenyl-1-(4-(2-phthalimido)butyl)piperazine-1,4-dioxide dihydroperoxide. // *J. Med. Chem.*, Vol. 66, -10, p.1746 – 1996.

20. *Mocrosz J. L., Duszynska B., Bojarski A.* Structure – relationships studies of CNS agents. Part III. On the bioactive conformations of 1-arylpiperazine at 5-HT_{1A} receptors // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* – 1992 – 44. – P. 87 – 97.

21. *Ahlenius S., Henriksson I., Magnusson O., et al.* In vivo intrinsic efficacy of the 5-HT_{1A} receptor antagonists NAD-299, WAY-100635 and (S)-(-)-UH-301 at rat brain monoamine receptors. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 1999-9.- P. 15 – 19.

22. *Elworthy T. R., Ford A. P., Bantle G. W., et al.,* N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino derivatives of heteroaryl amides as functional uroselective α 1-adrenoreceptor antagonists // *J. Med. Chem.* – 1997 – 40. –P. 2674 – 2687.

23. *Zhuang Z-P., Kung M-P., Kung H. F.* Synthesis of (R, S)-trans-8-hydroxy-2-[N-n-propyl-N-(3'-iodo-2'-propeny)amino]tetralin(trans-8-OH-DPAT): A new 5-HT_{1A} receptor ligand // *J. Med. Chem.* – 1993 – 36. – P. 3161 – 3165.

24. *Rickels K., DeMartines N., Garsia-Espana F., et al.,* Imiframine and buspirine in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy // *Am. J. Psychiatry.* -2000. – 157. – 12. – P.1973 – 1979.

25. *Ferrera A., Picazo O., Uriarte N., et al.,* // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1997 – 66 (2). – P. 395 – 403.

26. *Corrigan O. W., Iudofsky S. C., Silver J. M., et al.,* // *Hosp. Community Psychiatry.* – 1993 – 44 (2). – P. 125 – 133.

27. *Connor D. F., Steingard R. J.* // *Ann NY Acad. Sci.* – 1996 № 794. – P. 290 – 307.

28. *Stanislav S. W., Farbe T., Crismon M.L., et al.,*//*J. Clin.Psycopharmacol.* – 1994. – 14(2). – P.126 – 130.

29. *Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н.* Влияние буспилона на агрессивное и тревожное поведение самцов мышей с различным опытом агрессии // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2003.– Т. 66, № 4. – С. 12 – 16.

30. Андронати С.А., Воронина Т.А., Карасева Т.Л. Аффинитет к 5-НТ1А рецепторам и влияние на состояние тревоги у крыс в условиях-конфликтной ситуации 1-арил-4-[(нафталимидо)алкил]пиперазинов. // Докл. НАН Украины. – 2004. № 4.- С. 169 -174.

31. Luedtke R. R., Mach R. H. Progress in developing D3 dopamine receptor ligands as potential therapeutic agents for neurological and neuropsychiatric disorders // Curr. Pharm. Des. – 2003 –9. – P. 643 – 671.

32. Абрамец И. И., Образцова О. Г., Самойлович И. М. и др. Серотонин и дофаминергические механизмы в действии производных 1–пиримидинил-пиперазина. // Эксперим. и клин. фармакол.- 1992.- Т. 55, № 3.- С. 8 – 11.

33. Андронати С.А., Воронина Т.А., Карасева Т.Л. Аффинитет к 5-НТ1А рецепторам и влияние на состояние тревоги у крыс в условиях-конфликтной ситуации 1-арил-4-[(нафталимидо)алкил]пиперазинов. // Докл. НАН Украины. – 2004. № 4.- С. 169 -174.

34. Андронати С.А., Соболева С.Г., Макан С.Ю., и др. Анксиолитические свойства и аффинитет к 5-НТ1А-серотониновым и D2 дофаминовым рецепторам 1-арил-4-(фталимидоалкил)пиперазинов. // Хим. фарм. журн. – 2003. № 1.-С. 17 - 20.

35. Шенерд Г.М. Нейробиология. Медицина, Т.2. –1987. - С. -176 – 177.

36. Glennon R.A. Arylpiperazine derivatives as high affinity 5-НТ1А serotonin ligands // J. Med. Chem. -1988 -Vol. 31.- P. 1968 - 1971.

37. Lopez-Rodriguez M., Morcillo M. J., Fernandez E., et al Synthesis and Structure – Activity Relationship of a New Model of Arylpiperazines. 5. Study of physicochemical Influence of the Pharmacophore on 5-НТ1А/ α 1-adrenrgic receptor Affiniti: Synthesis of a New Derivates with Mixed 5-НТ1А/D2- Antagonist Properties // J. Med. Chem. – 2001 –Vol. 44, № 2. – P. 186 – 197.

38. Карасева Т.Л., Лобасюк Б.А., Соболева С.Г., Костенко Е.А., Андронати С.А. Нейрофармакологический профиль высокоаффинного

лиганда 5-HT_{1A}-рецепторов фенил-1-(4-(2-нафталимидо)бутил)пиперазина. Т.32, №1, 2000.

39. *De Montigny C., Chaput I., Blier P.* Classocal and novel targets for antidepressant drugs: New pharmacological approaches to the therapy of depressive disorders. // *Int. Acad. Biomed. Drug Res.* – 1993 – 5.- P. 8 – 17.

40. *Porsolt R. D., Pichon L. M., Ialfre M.* Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. // *Nature.* - 1977 -226.- P. 730-732.

41. *Thiebot M. N., Martin P., Puech A. J.* Animal behavioural studies in the evaluation of antidepressant drugs. // *Br. J. Psychiatry* – 1992 – 15 [Suppl]: P. 44 – 50.

42. *Willer P., Gessa G., Fratta L., et al.* Animal models of depression: validity and applications. // *In depression and mania: from neurobiology to treatment.* Raven press: New York. – 1995 –P. 19 – 41.

43. *Lopez-Rodriguez M., Morcillo M. J., Rovat T. K., et al.* Synthesis and structure – activity relationship of a new model of arylpiperazines. 4. 1-[w-(4-Arylpiperazin-1-yl)alkyl]-3-(diphenylmethylene)-2□5-pyrrolidinediones: study of steric requirements of the retminal amide fragment on 5-HT_{1A} affinity/selectivity // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, № 1. – P. 36 – 49.

44. *Hackling A., Ghosh R., Perachon S., et al.,* N-(w-(2-methoxyphenyl)piperazin-1yl)alkyl)carboxamides as dopamine D₂ and D₃ receptor ligands // *J. Med. Chem.* – 2003 – Vol 46, № 18. – P. 3883 – 3899.

45. *Nelson D. L.* Structure – actyvity relationships at 5-HT_{1A} receptors: Binding profiles and intrinsic activity // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1991 – 40. – P. 1041 – 1051.

46. *Glennon R. A.* Concept for the design of 5-HT_{1A} serotonin agonists and antagonists // *Drug. Dev. Res.* – 1992 – 26. – P. 251 – 274.

47. *Martinez-Esperanza J., Oficialdelgui A-M., Perez-Silanes S., et al.,* New 1-Aryl-3-(4-arylpiperazin-1-yl)propane derivatives, with dual action at 5-HT_{1A}

serotonin receptors and serotonin transporter, as a new class of antidepressants // *J. Med. Chem.* – 2001 – 44. – P. 418 – 428.

48. *Luscombe G.P., Martine K.F., Hutchins L.J., et al.* Mediation of the antidepressant-like effect of 8-OH-DPAT in mice by postsynaptic 5-HT receptors. // *Br. J. Pharmacol.* - 1993 -108.- P. 669 - 677.

49. *Lopez-Rodriguez M., Morcillo M. J., Fernandez E., et al.* Synthesis and structure – activity relationship of a new model of arylpiperazines. 6. Study of physicochemical influence of the pharmacophore on 5-HT_{1A}/ α ₁-adrenrgic receptor affinity by classical Hanch analysis, artificial neural networks, and computational simulation of ligand recognition // *J. Med. Chem.* -2001 –Vol. 44, – P. 198 – 207.

50. *Moser P. C., Sagner D. J.*, 5-HT_{1A} receptor antagonists neither potentate nor inhibit the effects of fluoxetine and biefloxatone in forced swimming test in rat. // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992 – 372.- P. 127 – 134.

51. *Вихляев Ю. И., Воронина Т. А.* // Фармакология феназепам,- Экспрессинформ/ВНИИМИ Сер. Новые лекарственные препараты. – 1978.- С. 2 – 6.

52. *Воронина Т. А., Вихляев Ю. И., Неробкова Л. Н., и др.* Характеристика фармакологических свойств феназепам // В. кн. Феназепам. - Киев, 1983. – С. 87 – 180.

53. *David D.J.P. Hascoet M.B.M. Colombel M.C., et al.* Comparison of antidepressant activity in 4- and 40- week-old male mice in the forced swimming test: involment of 5-HT_{1A} and α ₁-receptors in old mice. // *Psychopharmacol.* - 2001 -153.- P. 443 - 449.