УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 615.214.32:591.4.08

ГАЙДУК
Александр Владимирович

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Минск 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Бизунок Наталья Анатольевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Сачек Марина Михайловна**, доктор медицинских наук, доцент, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения»

Пронько Павел Сергеевич, доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 25 июня 2015 г. в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: rector@bsmu.by, тел. 8 (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» мая 2015 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук А.В. Волчек

ВВЕДЕНИЕ

Эффективная фармакотерапия депрессии является одной из сложнейших задач психиатрической практики [Дмитриева Т.Б. и др., 2009; Скугаревский О.А., 2009; Евсегнеев Р.А., 2012; Buschmann H. et al., 2007; Schatzberg A.F., Nemeroff C.B., 2010]. Начальная монотерапия антидепрессантами, среди которых средствами выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), недостаточно эффективна более чем у 60% больных. Эффективность повторных курсов лечения прогрессивно уменьшается при нарастающей резистентности к СИОЗС [Dodd S., 2005; Fava M., Rush A.J., 2006; Stahl S.M., 2008; Horgan D., 2011]. Неизбирательные блокаторы моноаминергической нейротрансмиссии, такие как амитриптилин и венлафаксин, более эффективны, однако из-за широкого спектра побочных эффектов хуже переносятся больными [Barbui C., 2001; Bauer M., 2009; Cipriani A. et al., 2009; Schatzberg A.F., Nemeroff C.B., 2010].

Исходя из современных представлений о нейрохимической природе депрессии, сущность которой состоит в дискоординации трех моноаминергических систем мозга: серотониновой, дофаминовой и норадреналиновой [Belmaker R.H., Agam G., 2008; Stahl S.M., 2008; Millan M.J., 2009], теоретически обоснованным подходом является одновременное назначение нескольких антидепрессантов, дополняющих друг друга за счет синергической активации разных моноаминергических нейротрансмиттерных контуров. Синергизм компонентов таких комбинаций, предполагающий снижение доз каждого из них, не только повышает эффективность, но сокращает количество и тяжесть дозозависимых побочных реакций. Неоднократные попытки эмпирического поиска синергических комбинаций антидепрессантов непосредственно в клинике [Dam J. Et al., 1998; Ferreri M. Et al., 2001; Leuchter A.F. et al., 2008; Blier P. et al., 2010], несмотря на единичные успехи, не могут заменить экспериментальные исследования в связи с особыми требованиями комбинаторной фармакологии, предполагающей изучение комбинации и её компонентов в широком диапазоне доз. Фрагментарные сведения о синергизме некоторых антидепрессантов в эксперименте [Redrobe J.P., 1996; Reneric J.P., Lucki I., 1998; Prica C. Et al., 2008] не раскрывают закономерности взаимодействия и истинный комбинаторный потенциал современного арсенала антидепрессантов.

Настоящая работа – первое систематическое экспериментальное исследование по установлению характера фармакодинамических взаимодействий между антидепрессантами разных классов, выявлению их синергических комбинаций, оценке их эффективности и переносимости. Результаты данной работы являются основой для рациональных программ клинического изучения комбинаций антидепрессантов и разработки на их основе новых лекарственных средств.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности Республики Беларусь на период 2011–2015 гг. по разделу «Медицина и фармация»: «Приоритетные макротехнологии: лечение и профилактика заболеваний, производство фармацевтических субстанций, лекарственных форм и препаратов», «Новые методы диагностики, профилактики и лечения заболеваний человека», а также приоритетному направлению перечня фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на период 2011–2015 гг. «Самоорганизация живых систем, закономерности лечения патологических процессов, коррекция жизненно важных функций».

Диссертация выполнена в рамках научной темы кафедры фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» «Экспериментальное обоснование комбинированного применения психотропных средств» (2012–2016 гг.) ГР № 20121275 от 11.04.2012 г., задания «Изыскание фармакологических подходов к управлению оксидантным стрессом, обусловленным NOX-зависимой генерацией активных форм кислорода в клетках» ГПНИ «Медицина и фармация» (договор № 1.2.40 от 03.01.2013 г. на период 2013–2015 гг.), поддержана грантом БРФФИ «Экспериментальное обоснование комбинированного применения антидепрессантов» (договор № М13М-068 на период 16.04.2013 г. – 31.03. 2015 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – экспериментальное обоснование разработки новых средств лечения депрессивных расстройств на основе синергических комбинаций антидепрессантов.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. На основе современных методов психофармакологии и комбинаторной фармакологии разработать алгоритм оценки эффективности комбинаций антидепрессантов в эксперименте, определить их действующие дозы в тестах на мышах (TST, FST) и крысах (FST).

2. Определить эффективность и характер взаимодействия ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина (амитриптилина и венлафаксина) между собой и антидепрессантами из группы СИОЗС (сертралином, эсциталопрамом, пароксетином, флувоксамином).

3. Изучить эффективность и характер взаимодействия антидепрессантов из группы СИОЗС между собой (сертралина, эсциталопрама, пароксетина, флувоксамина).

4. Установить эффективность и характер взаимодействия «атипичных» антидепрессантов миртазапина, миансерина, тианептина со средствами из группы

СИОЗС (сертралином, эсциталопрамом, пароксетином, флувоксамином), а также ингибиторами обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина (амитриптилином, венлафаксином).

5. Для синергических в тестах у мышей комбинаций антидепрессантов верифицировать эффективность и характер взаимодействия в опытах на крысах.

6. Оценить влияние синергических комбинаций антидепрессантов на общее состояние, локомоторную активность, вегетативный и эмоционально-поведенческий статус животных, отобрать наиболее перспективные комбинации для дальнейшей разработки на их основе новых лекарственных средств.

Объект исследования – антидепрессанты с различным нейробиологическим профилем действия (амитриптилин, венлафаксин, миртазапин, миансерин, тианептин, сертралин, эсциталопрам, пароксетин, флувоксамин) и их комбинации (всего 34); мыши самцы линии C57Bl/6 (всего 900), линии CBA (всего 800), крысы самцы линии Wistar (всего 500).

Предмет исследования – специфическая активность комбинаций антидепрессантов, характер взаимодействия их компонентов.

Научная новизна. Впервые разработан интерактивный алгоритм изучения комбинаций антидепрессантов на основе синтеза постулатов и методических приемов психофармакологии с современными подходами к планированию эксперимента и количественной оценкой характера фармакодинамических взаимодействий на основе теории комбинаторного индекса Chou–Talalay. Впервые с использованием разработанного алгоритма изучено 34 комбинации антидепрессантов и показано, что дозозависимый и вариабельный характер взаимодействия компонентов является следствием их политропного нейробиологического действия и определяет необходимость экспериментального обоснования эффективности комбинаций.

Впервые в диапазоне эффективных доз выявлен синергизм между неизбирательными блокаторами обратного нейронального захвата моноаминов амитриптилином и венлафаксином и альтернативный характер их взаимодействия с антидепрессантами из группы СИОЗС: синергизм с сертралином и эсциталопрамом и антагонизм с флувоксамином и пароксетином.

Впервые установлены существенные различия между атипичными антидепрессантами миртазапином и миансерином в отношении характера их взаимодействий со средствами из группы СИОЗС: антагонизм миансерина с сертралином и флувоксамином при аддитивности их с миртазапином. Установлено, что атипичные антидепрессанты сходно взаимодействуют с амитриптилином (антагонизм) и венлафаксином (синергизм в меньших и антагонизм в больших дозах).

Показано, что специфическое действие синергических и аддитивных комбинаций антидепрессантов, выявленное у мышей, воспроизводится у крыс в эффективных дозах. Такие комбинации не влияют на общее состояние, локо-

моторную активность, вегетативный и эмоционально-поведенческий статус животных и являются перспективными для разработки на их основе новых средств для лечения депрессивных расстройств.

Положения, выносимые на защиту:

1. Экспериментальные тесты, используемые для оценки антидепрессантов в опытах на мышах (TST, FST), обладают сходной разрешающей способностью, дозозависимой чувствительностью, являются взаимозаменяемыми и приемлемыми для первичного отбора и анализа комбинированного действия антидепрессантов различных классов. Тест FST у крыс, отличающийся большей вариабельностью ответа, целесообразно включать в алгоритм испытания комбинаций антидепрессантов как дополнительный.

2. Антидепрессанты, относящиеся к разным химическим классам неизбирательных ингибиторов обратного нейронального захвата моноаминов – амитриптилин и венлафаксин – синергичны в тестах на мышах и двойственно взаимодействуют с антидепрессантами из группы СИОЗС: синергичны с сертралином и эсциталопрамом и антагонистичны с пароксетином и флувоксамином. Антидепрессанты из группы СИОЗС проявляют тенденцию к аддитивному взаимодействию: эсциталопрам с сертралином, пароксетином и флувоксамином в низких дозах, пароксетин с флувоксамином в высоких дозах.

3. Миртазапин и миансерин (блокаторы пресинаптических α_2-адренорецепторов) различаются характером взаимодействия с СИОЗС: миртазапин аддитивен с сертралином и флувоксамином при антагонизме с эсциталопрамом; миансерин антагонистичен с СИОЗС. Миртазапин и миансерин антагонистически взаимодействуют с амитриптилином и двойственно с венлафаксином – проявляют синергизм или аддицию при низких дозах и антагонизм при высоких. Тианептин и сертралин аддитивны.

4. Синергические или аддитивные у мышей комбинации антидепрессантов воспроизводят аналогичный характер взаимодействия у крыс в эквивалентных дозах (комбинации венлафаксина с сертралином, эсциталопрамом, амитриптилином, миртазапином; комбинации амитриптилина с сертралином и эсциталопрамом).

5. Обнаруженные синергические комбинации антидепрессантов не оказывают влияния на вегетативные функции, локомоторную активность, эмоционально-поведенческий статус животных и могут быть рекомендованы для разработки на их основе новых лекарственных средств для лечения депрессии.

6. Результирующий эффект фармакодинамических взаимодействий антидепрессантов дозозависим, определяется уникальным мультифункциональным спектром их действия на нейрональном уровне и теоретически трудно предсказуем, что предопределяет необходимость изыскания синергических комбинаций антидепрессантов в эксперименте.

Личный вклад соискателя. Тема работы предложена научным руководителем д.м.н., доцентом Н.А. Бизунок, которая оказывала помощь в планировании работы, научной трактовке результатов и их оформлении в виде публикаций. Автором самостоятельно выполнена экспериментальная часть работы, статистическая обработка и интерпретация результатов исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы научные положения и выводы.

Основные научные результаты диссертации изложены в статьях [2–12], материалах и тезисах докладов конференций [13–43], личный вклад соискателя в подготовку публикаций составляет 90%. Интерактивные алгоритмы изучения и обработки результатов комбинированного воздействия на биологические объекты, основанные на теории комбинаторного индекса Chou–Talalay, разработаны в соавторстве и внедрены в виде рационализаторских предложений (вклад соискателя 60%). По результатам исследования в соавторстве подано четыре заявки на изобретение (вклад соискателя 80%).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Результаты работы были представлены в виде докладов на Международной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2013), Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины» (Минск, 2012, 2013), Научных сессиях УО БГМУ (Минск, 2013, 2014, 2015), 68-й итоговой научной сессии «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2013), ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2013), сателлитной интернет-конференции молодых учёных «Фундаментальная наука в современной медицине» (Минск, 2013).

Результаты настоящего исследования внедрены в виде лекционного материала в учебный процесс и лабораторной технологии в научно-исследовательскую работу УО БГМУ (удостоверения на рационализаторские предложения № 46 от 10.10.2012 и № 11/2014 от 18.05.2014, акты внедрения от 25.09.2012, 24.01.2014, 29.01.2014 и 31.03.2014). Впервые выявленные синергические комбинации антидепрессантов внедрены в виде четырех объектов интеллектуальной собственности (патент на изобретение № 18820 от 30.06.2014, решения о выдаче патентов на изобретения по заявкам № a20121448 от 18.10.2012 и № a20121452 от 18.10.2012, уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № a20121451 от 26.11.2012).

Опубликование результатов диссертации. Основные результаты работы отражены в 43 публикациях, включая 10 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Республики Беларусь, 2 статьи в рецензируемых сборниках научных трудов, 17 материалов и 14 тезисов докладов на междуна-

родных и республиканских научных конференциях, патент на изобретение. Без соавторов опубликовано 23 работы. Объем статей, соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, составляет 5,1 авторского листа.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы по теме исследования, описания использованных материалов и методов, семи глав, содержащих оригинальные результаты исследований, заключения и библиографического списка, включающего 183 использованных источника (12 стр.) и 44 работы соискателя (6 стр.). Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, включая 54 таблицы и 38 рисунков, содержит 12 приложений (30 стр.).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава диссертационной работы посвящена анализу современных данных о нейрохимической природе депрессивных расстройств и молекулярных механизмах действия антидепрессантов различных фармакологических классов. Приведены сведения о клинической эффективности и безопасности современных фармакотерапевтических тактик лечения депрессии, обоснована перспективность комбинированного применения антидепрессантов, обозначены трудности реализации такого подхода в клинической практике при отсутствии его доказательной экспериментальной базы, описаны методы изучения антидепрессантов.

Во второй главе (материалы и методы исследования) описаны объекты исследования, экспериментальные модели, алгоритм исследования и обработки результатов, их статистический анализ. Исследования выполнялись в лабораториях научно-исследовательской части УО БГМУ, сертифицированных на соответствие требованиям ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика». В работе использованы инбредные мыши самцы линии C57Bl/6 и линии CBA (18–24 г) и аутбредные крысы самцы Wistar (180–240 г). Животные содержались в стандартных условиях вивария УО БГМУ. Работа была одобрена Комитетом по биомедицинской этике УО БГМУ.

В работе использовали антидепрессанты четырех фармакологических классов: трициклический антидепрессант (ТЦА) амитриптилин (H. Lundbeck A/S, Дания); ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) венлафаксин (EGIS P.l.c., Венгрия); атипичные антидепрессанты миртазапин (Organon N.V., Нидерланды), миансерин (Organon N.V., Нидерланды), тианептин (LesLaboratoiresServ. Ind., Франция); СИОЗС – сертралин (Pfizer ItaliaS.r.l. Latina, Италия), эсциталопрам (H. Lundbeck A/S, Дания), пароксетин (Gedeon Richter P.l.c., Венгрия) и флувоксамин (Solvay Pharmaceuticals, Нидерланды). Испытуемые соединения вводили в желудок че-

рез зонд в форме суспензии на 1% крахмальном геле, который использовали в качестве плацебо для животных контрольных групп.

Экспериментальными моделями для изучения индивидуального и комбинированного действия антидепрессантов служили поведенческие тесты: «подвешивание за хвост» (tail suspension test, TST) [Steru L. Et al., 1985] у мышей C57Bl/6, «вынужденное плавание» (forced swimming test, FST) [Porsolt R.D. et al., 1977; Porsolt R.D. et al., 1978] у мышей CBA и крыс Wistar. Регистрируемый параметр – суммарное время пассивного поведения (иммобильности) животных в течение сеанса тестирования. Тесты сопровождались видеозаписью.

Изучение антидепрессантов и их комбинаций выполняли поэтапно. На первом этапе устанавливали диапазоны эффективных доз (ED_{16}-ED_{84}) антидепрессантов у мышей и крыс. На втором этапе изучали эффекты комбинаций антидепрессантов в тестах на мышах (TST или FST), оценивали характер взаимодействия компонентов. Синергические комбинации антидепрессантов, выявленные в тестах на мышах, верифицировали на крысах (FST). Влияние синергических комбинаций антидепрессантов на локомоторную активность и психоэмоциональный статус животных изучали на мышах в тесте «открытое поле» (open field test, OFT) [Gould T.D., 2009]; общее состояние животных оценивали на всех этапах исследования по Irwin S. (1968).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.1. Для установления соответствия количественных данных нормальному распределению использовали критерий Шапиро–Уилка (W-тест), корректность применения параметрических методов анализа межгрупповых различий оценивали по результатам сравнения внутригрупповых дисперсий с использованием критерия Левена. Учитывая, что во всех тестах распределение количественных данных соответствовало нормальному, для обнаружения межгрупповых различий показателей выполняли однофакторный дисперсионный анализ вариаций (ANOVA) с апостериорными сравнениями (post-hocanalysis) по критерию Ньюмена–Кеулса [Гланц С., 1999; Реброва О.Ю., 2002]. Уровень статистической значимости (α) во всех случаях принимали равным 0,05 ($p \leq 0,05$).

Анализ комбинированного действия антидепрессантов выполняли на основе современных принципов комбинаторной фармакологии. При наличии линейной зависимости эффекта от дозы для антидепрессантов и их комбинаций характер фармакодинамических взаимодействий оценивали на основании расчета комбинаторного индекса (combination index, CI) [Chou T., 2006] с использованием специально разработанного интерактивного алгоритма. В общем виде уравнение комбинаторного индекса имеет вид:

$$CI = \sum_{j=1}^{n} \frac{(D)_j}{(D_x)_j} \qquad (1)$$

где $(D)j$ – доза (концентрация) агента, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном применении; $(D_x)j$ – доза (концентрация) агента, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном применении; n – количество компонентов в комбинации.

CI<1 отражает синергизм, CI=1 – аддитивный эффект, CI>1 – антагонизм компонентов комбинации.

Индекс снижения дозы (dose-reduction index, DRI) показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в комбинации для получения эффекта, сравнимого с эффектом каждого вещества в отдельности, и рассчитывается по формуле:

$$DRI_j = \frac{(D_x)_j}{(D)_j} \quad (2)$$

В случае отсутствия дозовой зависимости хотя бы для одного из компонентов комбинации характер фармакодинамических взаимодействий оценивали по методу Webb J.L. (1963) с использованием индекса фармакодинамического взаимодействия (farmacodynamic interaction index, FII), который рассчитывали по формуле:

$$FII = 1 – (1 – EA)\cdot(1 – EB) \quad (3)$$

где EA и EB – эффекты данных доз веществ A и B (представляют собой модифицированные доли ответа биосистемы, например, снижение активности фермента в сравнении с контролем).

FII при этом показывает критическое значение эффекта комбинации (EC), свидетельствующее об аддитивном взаимодействии её компонентов. Соотношение FII к EC обозначали как индекс Веба (Webb index, WI). Синергизм или антагонизм устанавливали на основании сравнения индивидуальных эффектов антидепрессантов (EA и EB) с эффектом их комбинации (EC) в сопоставлении с WI: EC>>EA и EB, WI<0,95 – синергизм; EC≥EA и (или) EB, WI=0,95-1,05 – аддитивное взаимодействие; EC=EA и (или) EB, WI>1,05 – неопределенность взаимодействий; EC<EA и (или) EB, WI>1,05 – антагонизм.

В третьей главе изложены результаты изучения индивидуального действия антидепрессантов разных классов в поведенческих тестах. Установлено, что в TST у мышей и FST у мышей и крыс в контрольных группах животных наблюдается низкая вариабельность внутригрупповых средних значений учитываемого количественного признака – общего времени иммобильности, коэффициенты вариабельности (CV) составили 12,2% (n=83), 7,4% (n=60) и 10,5% (n=33), соответственно, что свидетельствует об однородности внутригрупповой реакции животных и высокой воспроизводимости теста в сериях последовательных экспериментов. Эффективные дозы (ED_{16}-ED_{84}) антидепрессантов в тестах TST и FST у мышей представлены в таблице.

Таблица. – Влияние антидепрессантов на продолжительность иммобильности мышей в тестах TST и FST

Тест TST у мышей линии C57Bl/6							
Антидепрессант	мг/кг	n	T, с	Антидепрессант	мг/кг	n	T, с
Контроль	–	83	148,4±18,4	Амитриптилин	7	24	84,0±25,4*
Сертралин	10	24	70,8±14,3*		21	24	45,2±19,7*[@]
		6	56,0±25,9*	Венлафаксин	7	12	79,0±13,3*
	30	30	35,7±12,7*[@]		21	6	50,5±16,5*[@]
Эсциталопрам	6	12	92,9±14,6*			6	31,2±7,2*[@]
	18	12	65,4±15,8*[@]	Миртазапин	12	18	109,6±21,1*
Пароксетин	8	24	89,1±20,3*		36	18	97,8±23,7*
	24	24	65,1±16,7*[@]	Миансерин	12	18	140,5±17,0
Флувоксамин	12	18	96,1±13,0*		36	18	133,2±15,9*
	36	12	68,3±13,3*[@]	Тианептин	5	6	128,0±22,7*
		6	91,5±14,3*		15	6	98,7±47,6*[@]
Тест FST у мышей линии CBA							
Антидепрессант	мг/кг	n	T, с	Антидепрессант	мг/кг	n	T, с
Контроль	–	60	191,9±14,2	Амитриптилин	7	12	138,2±20,8*
Сертралин	10	6	150,3±10,4*		21	6	114,0±17,0*[@]
	30	6	100,2±8,8*[@]			6	62,7±15,9*[@]
Эсциталопрам	6	12	154,3±11,1*	Венлафаксин	7	18	160,1±17,0*
		6	130,3±19,0*			6	135,3±18,7*
	18	12	94,3±25,9*[@]		21	18	98,5±17,8*[@]
		6	135,3±20,4*			6	134,2±14,9*
Пароксетин	8	12	157,0±20,1*	Миртазапин	12	18	118,9±24,3*
	24	12	108,3±18,3*[@]		36	18	101,1±30,2*
Флувоксамин	12	24	164,8±20,6*	Миансерин	12	6	149,5±26,2*
	36	24	132,9±21,8*[@]		36	6	137,0±13,4*

Примечание – n – количество животных в группе; T, с – общее время иммобильности животных в секундах (среднее значение ± стандартное отклонение); * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой; [@] – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу соответствующего антидепрессанта (критерий Ньюмена–Кеулса, $p \le 0,05$).

В обоих оценочных тестах установлено линейное дозозависимое действие для амитриптилина, венлафаксина и всех испытанных антидепрессантов из группы СИОЗС (сертралина, эсциталопрама, пароксетина и флувоксамина). Полученные результаты свидетельствуют о том, что TST и FST у мышей адекватны для испытания антидепрессантов различных классов, обладают высокой воспроизводимостью и являются взаимозаменяемыми.

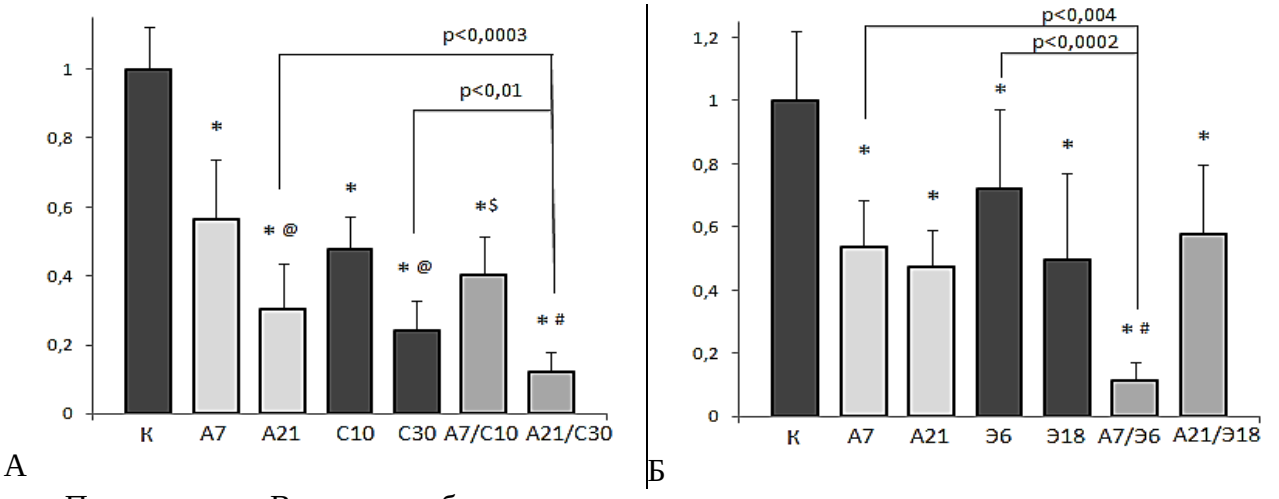
В FST у крыс эффективные дозы антидепрессантов составили: амитриптилина – 45 мг/кг (ΔT[1]$=-25\%$, $p<0,0002$); эсциталопрама и миртазапина – 60 мг/кг ($\Delta T=-23\%$, $p<0,004$ и $\Delta T=-20\%$, $p<0,004$, соответственно); сертралина – 30 мг/кг ($\Delta T=-28\%$, $p<0,0002$); венлафаксина – 75 мг/кг ($\Delta T=-27\%$, $p<0,002$). Различия в характере действия антидепрессантов в FST у крыс и мышей могут

[1] T, % – снижение времени иммобильности по отношению к контрольному значению в %.

быть обусловлены как видовыми отличиями в чувствительности к антидепрессантам, так и спецификой постановки теста у крыс, создающей условия для формирования габитуации.

В эффективных дозах антидепрессанты амитриптилин (7–21 мг/кг), венлафаксин (7–21 мг/кг), сертралин (10–30 мг/кг), эсциталопрам (6–18 мг/кг) не изменяли локомоторную активность, вегетативный и эмоционально-поведенческий статус мышей линий C57Bl/6 и CBA по данным теста OFT и шкалы Irwin S.

Четвертая глава содержит результаты испытаний комбинаций амитриптилина с антидепрессантами разных классов в TST и FST у мышей. Установлено, что СИОЗС различным образом взаимодействуют с амитриптилином. Анализ результата взаимодействия амитриптилина (21 мг/кг) и сертралина (30 мг/кг) показал, что в диапазоне доз, обеспечивающих при индивидуальном назначении 70% эффект (~ED_{70}), антидепрессанты демонстрируют фармакологический синергизм (ΔE^2=+49%, p<0,01; CI=0,81) (рисунок 1А).



А Б

Примечание – Время иммобильности представлено в долях по отношению к контролю (среднее значение + стандартное отклонение). К – контроль; А7 и А21 – амитриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; С10 и С30 – сертралин в дозах 10 и 30 мг/кг; Э6 и Э18 – эсциталопрам в дозах 6 и 18 мг/кг; А7/С10 и А21/С30 – комбинации амитриптилина и сертралина; А7/Э6 и А21/Э18 – комбинации амитриптилина и эсциталопрама; * – различия достоверны в сравнении с контролем; $^{@}$ – различия достоверны в сравнении с группой, получавшей более низкую дозу соответствующего антидепрессанта; $^{\$}$ – различия достоверны в сравнении с группой, получавшей амитриптилин в аналогичной дозе; $^{\#}$ – различия достоверны по сравнению с группами, получавшими индивидуальные соединения в аналогичных дозах (критерий Ньюмена–Кеулса, p≤0,05).

Рисунок 1. – Индивидуальное и комбинированное действие амитриптилина с сертралином (мыши линии C57Bl/6, TST) и амитриптилина с эсциталопрамом (мыши линии CBA, FST) по критерию «продолжительность иммобильности»

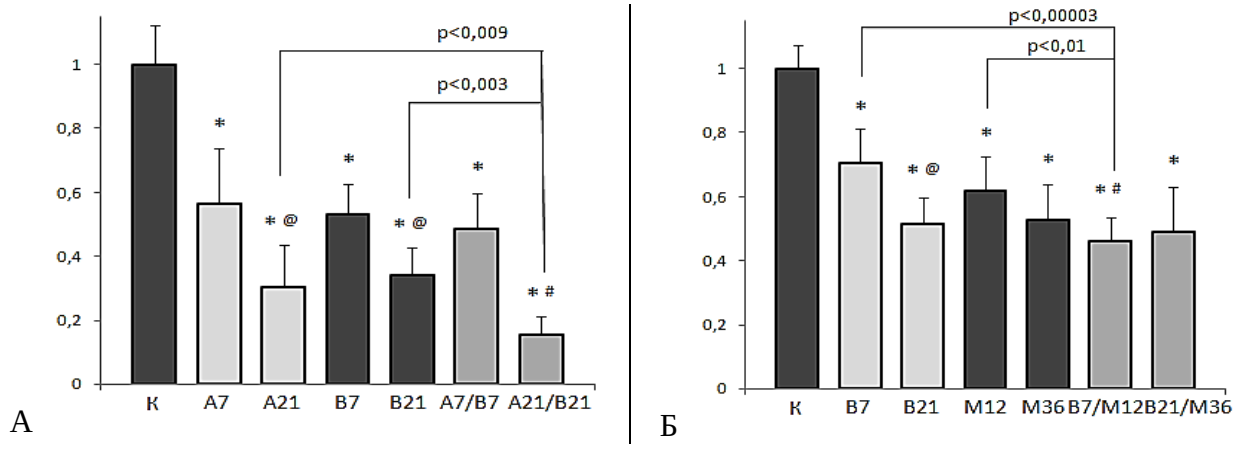
Для достижения аналогичного эффекта комбинации дозы антидепрессантов должны быть снижены в 2–3 раза ($DRI_{амитриптилина}$=3,2; $DRI_{сертралина}$=2,7). Данные, полученные при испытании комбинации амитриптилина (7 мг/кг)

[2] ΔE, % – прирост эффекта комбинации по отношению к более эффективному из её компонентов в %.

с эсциталопрамом (6 мг/кг) (ΔE=+79%, p<0,004; WI=0,69) также позволяют рассматривать взаимодействие компонентов как синергическое (рисунок 1Б). Результаты испытания комбинаций амитриптилина с пароксетином и флувоксамином показали, что их эффективность не превышает таковую отдельных компонентов, расчет взаимодействий по T. Chou свидетельствует об антагонизме компонентов этих комбинаций (CI>2,3 и CI>1,5 соответственно).

Атипичные антидепрессанты миртазапин (36 мг/кг) и миансерин (12–36 мг/кг) ослабляют психомодулирующее действие амитриптилина (21 и 7–21 мг/кг соответственно), WI составил более 1,4 и 3,2 соответственно.

В пятой главе содержатся результаты изучения комбинаций венлафаксина с антидепрессантами других классов в тестах TST и FST у мышей. Установлено, что паттерн взаимодействия венлафаксина с СИОЗС подобен таковому амитриптилина с СИОЗС. При комбинированном применении венлафаксина с сертралином (21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина; ΔE=+79%, p<0,0004; CI=0,43) и эсциталопрамом (7 мг/кг венлафаксина + 6 мг/кг эсциталопрама; ΔE=+26%, p<0,0004; CI=0,64) антидепрессанты усиливают специфические эффекты друг друга, тогда как комбинации венлафаксина (7–21 мг/кг) с пароксетином (8–24 мг/кг) и флувоксамином (12–36 мг/кг) демонстрируют антагонизм компонентов (CI>1,2). При комбинированном применении венлафаксина с амитриптилином (в дозах 21 мг/кг) антидепрессанты взаимодействуют синергически (ΔE=+50%, p<0,009;CI=0,78) (рисунок 2А).



Примечание – Время иммобильности представлено в долях по отношению к контролю (среднее значение + стандартное отклонение). К – контроль; А7 и А21 – амитриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; В7 и В21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; М12 и М36 – миртазапин в дозах 12 и 36 мг/кг; А7/В7 и А21/В21 – комбинация амитриптилина и венлафаксина; В7/М12 и В21/М36 – комбинации венлафаксина и миртазапина;* – различия достоверны по сравнению с контролем; [@] – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу соответствующего антидепрессанта; [#] – различия достоверны по сравнению с группами, получавшими индивидуальные соединения в идентичных дозах (критерий Ньюмена–Кеулса, p≤0,05).

Рисунок 2. – Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина с амитриптилином (мыши линии C57Bl/6, TST) и венлафаксина с миртазапином (мыши линии CBA, FST) по критерию «продолжительность иммобильности»

Очевидно, что синергический характер взаимодействия амитриптилина и венлафаксина обусловлен однонаправленным действием антидепрессантов на все три системы биогенных аминов – серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую.

Атипичные антидепрессанты миртазапин и миансерин двойственно взаимодействуют с венлафаксином (7 мг/кг). В меньших дозах (12 мг/кг) аддитивно ($\Delta E_{миртазапин}$=+26%, p<0,01; WI=1,04) или синергически ($\Delta E_{миансерин}$=+34%, p<0,03; WI=0,63). Троекратное увеличение доз компонентов в комбинациях (36 мг/кг миртазапина или миансерина + 21 мг/кг венлафаксина) ведет к ослаблению эффектов венлафаксина (WI>1,4) (рисунок 2Б), что может быть обусловлено α_1-адреноблокирующим действием атипичных антидепрессантов в серотонинергических нейронах с подавлением адренозависимого выброса серотонина [Stahl S.M., 2005; 2008].

Глава шестая посвящена изучению взаимодействия атипичных антидепрессантов со средствами из группы СИОЗС в тестах у мышей. Обнаружено, что блокаторы α_2-адренорецепторов миртазапин и миансерин различным образом взаимодействуют с СИОЗС. Так при совместном использовании миртазапина (12–36 мг/кг) с сертралином (10–30 мг/кг) и флувоксамином (12–36 мг/кг) обнаружена тенденция к аддитивному усилению эффектов антидепрессантов ($\Delta E_{миртазапин}$=+35–74%, p<0,00002–0,0002; WI=1,02 и $\Delta E_{флувоксамин}$=+34–28%, p<0,00001–0,0001; WI=1,05), при комбинировании с эсциталопрамом (6–18 мг/кг) – к ослаблению (WI>1,8). В отличие от миртазапина, миансерин (12–36 мг/кг) взаимодействовал с флувоксамином (12–36 мг/кг), пароксетином (8–24 мг/кг) и сертралином (10–30 мг/кг) антагонистически (WI=3,8; 1,2 и 1,2, соответственно). Вследствие этого миансерин следует рассматривать как малоприемлемый для комбинирования со средствами из группы СИОЗС, по крайней мере, на начальном этапе их применения. Эффективность комбинации атипичного антидепрессанта тианептина (5–15 мг/кг) с сертралином (10–30 мг/кг) сопоставима с эффективностью последнего в испытанных дозах, при этом обнаружена тенденция к аддитивному взаимодействию ее компонентов (WI=1,03).

В седьмой главе представлены результаты взаимодействия средств из группы СИОЗС в тестах у мышей. Комбинации эсциталопрама (6 мг/кг) с другими антидепрессантами из группы СИОЗС (сертралином (10 мг/кг), пароксетином (8 мг/кг) и флувоксамином (12 мг/кг)) обнаруживают тенденцию к взаимному усилению эффектов при низких дозах компонентов (диапазона ED_{16}–ED_{30}) примерно на 10–20%, что объяснимо с позиций дозозависимого эффекта СИОЗС. Замедление прироста эффекта комбинаций с выходом на плато при троекратном увеличении доз, очевидно, обусловлено достижением максимального эффекта (E_{max}) СИОЗС в заданных экспериментальных условиях.

Сочетания флувоксамина и пароксетина обнаруживают тенденцию к усилению эффекта при их комбинировании в относительно высоких дозах (36 мг/кг + 24 мг/кг соответственно), тогда как при меньших дозах (12 мг/кг + 8 мг/кг соответственно) отмечается противоположная тенденция. Комбинации тех же СИОЗС с сертралином (10–30 мг/кг) не дают прироста эффекта. И то, и другое объяснимо с позиций фармакокинетических особенностей пароксетина и флувоксамина, которые состоят в ингибировании печеночных изоферментов цитохрома P450, необходимых для активации ряда антидепрессантов [Ereshefsky L., 2005]. Эти данные в совокупности с ранее установленными фактами антагонизма пароксетина и флувоксамина по отношению к амитриптилину, венлафаксину и миансерину, позволяют усомниться в целесообразности разработки схем их комбинированного применения в клинике.

Восьмая глава содержит результаты изучения синергических у мышей комбинаций антидепрессантов в тесте FST у крыс. Установлено, что на обоих дозовых уровнях для комбинаций амитриптилина (15–30 мг/кг) с венлафаксином (15–45 мг/кг) и сертралином (10–20 мг/кг) характерен синергический характер взаимодействия (ΔE=+14–45%, $p<0,0001$; WI=0,42–0,37 и ΔE=+23–33%, $p<0,05$; WI=0,43–0,35, соответственно). Обнаружено, что при комбинированном применении венлафаксина с сертралином (25 мг/кг + 10 мг/кг соответственно) и эсциталопрамом (75 мг/кг + 45 мг/кг соответственно) антидепрессанты также взаимодействуют синергически (ΔE=+24%, $p<0,002$; WI=0,5 и ΔE=+35%, $p<0,0002$; WI=0,63, соответственно). Для комбинаций амитриптилина (15–45 мг/кг) с эсциталопрамом (20–60 мг/кг) и венлафаксина (20–60 мг/кг) с миртазапином (20–60 мг/кг) выявлено аддитивное усиление эффектов ($\Delta E_{эсциталопрам}$=+14%, $p<0,05$; WI=0,98 и $\Delta E_{венлафаксин}$=+12%, $p=0,05$; WI=1,0, соответственно). Атипичный антидепрессант тианептин (9–27 мг/кг) полностью нивелировал эффекты сертралина (10–30 мг/кг) в FST у крыс ($\Delta E_{сертралин}$=−43%, $p<0,005$; WI=4,1). Возможно, тианептин усиливает процессы габитуации и делает поведение животных в «знакомой» ситуации более рациональным, что проявляется снижением их двигательной активности.

Глава девятая посвящена изучению влияния синергических у мышей и крыс комбинаций антидепрессантов на поведение животных в тесте OFT и общее состояние, оцениваемое по Irwin S. (1968). Установлено, что комбинации амитриптилина (7–21 мг/кг) с сертралином (10-30 мг/кг) и эсциталопрамом (6–18 мг/кг), венлафаксина с сертралином (10–30 мг/кг) и эсциталопрамом (6–18 мг/кг), а также амитриптилина (7–21 мг/кг) с венлафаксином (7–21 мг/кг) не оказывают значимого влияния на вегетативный и эмоционально-поведенческий статус и локомоторную активность мышей. Отсутствие общего психостимулирующего действия у синергических комбинаций антидепрессантов свидетельствует о том, что их высокая эффективность в тестах TST и FST явля-

ется следствием синергического (или аддитивного) повышения специфической антидепрессивной активности компонентов. Вышеназванные синергические комбинации могут рассматриваться как перспективные для дальнейшего углубленного изучения и разработки на их основе новых антидепрессантов комбинированного состава или новых тактик их терапевтического применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Настоящая работа является первым систематическим экспериментальным исследованием по изысканию синергических комбинаций антидепрессантов, основные научные результаты которого состоят в следующем:

1. Экспериментальные тесты, используемые для выявления и оценки антидепрессантов (TST у мышей C57Bl/6, FST у мышей CBA), имеют сходные параметры дозозависимости и вариабельности по критерию «продолжительность иммобильности» (CV=12,4% и 7,4% соответственно), являются взаимозаменяемыми и адекватными при изучении их фармакодинамических взаимодействий. Эффективные дозы антидепрессантов составляют: амитриптилина и венлафаксина – 7–21 мг/кг, миртазапина и миансерина – 12–36 мг/кг, тианептина – 5–15 мг/кг, сертралина – 10–30 мг/кг, эсциталопрама – 6–18 мг/кг, пароксетина – 8–24 мг/кг, флувоксамина – 12–36 мг/кг. В тесте FST у крыс Wistar эффективные дозы антидепрессантов составили: амитриптилина – 45 мг/кг, эсциталопрама и миртазапина – 60 мг/кг, сертралина – 30 мг/кг, венлафаксина – 75 мг/кг. Эффекты в FST на крысах отличаются от результатов тестов на мышах сглаженной дозовой зависимостью и снижением максимальной эффективности антидепрессантов. Впервые разработан и использован в экспериментальной практике алгоритм испытания комбинаций антидепрессантов, включающий их последовательное тестирование в TST (или FST) и OFT у мышей и FST у крыс с оценкой характера взаимодействий компонентов на каждом этапе исследования в соответствии с теорией комбинаторного индекса Chou–Talalay [2, 8, 12, 14, 20, 26, 41, 42].

2. Впервые установлено, что антидепрессанты, блокирующие обратный нейрональный захват моноаминов, амитриптилин (7–21 мг/кг) и венлафаксин (7–21 мг/кг) реализуют в тестах FST и TST у мышей сходные паттерны взаимодействия со средствами из группы СИОЗС: синергически взаимодействуют с сертралином (амитриптилин (21 мг/кг) + сертралин (30 мг/кг) – ΔE=+49%, $p<0,01$; CI=0,81; венлафаксин (21 мг/кг) + сертралин (30 мг/кг) – ΔE=+79%, $p<0,0004$; CI=0,43) и эсциталопрамом (амитриптилин (7 мг/кг) + эсциталопрам (6 мг/кг) – ΔE=+79%, $p<0,004$; WI=0,69; венлафаксин (7 мг/кг) + эсциталопрам (6 мг/кг) – ΔE=+26%, $p<0,0004$; CI=0,64) и антагонистически с пароксетином (8–24 мг/кг) и флувоксамином (12–36 мг/кг) – CI>1,2. Амитриптилин синерги-

чески взаимодействует с венлафаксином в равных дозах (21 мг/кг) – ΔE=+50%, p<0,009; CI=0,78 [4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 15-18, 22-25, 28, 30, 32, 35, 36, 39, 40]. В тестах TST и FST у мышей выявлена аддитивная направленность к взаимодействию СИОЗС: эсциталопрама (6 мг/кг) с сертралином (10 мг/кг), пароксетином (8 мг/кг) и флувоксамином (12 мг/кг) – $\Delta E_{эсциталопрам}$ составили +13%, +18% и +10% соответственно, а также пароксетина (24 мг/кг) с флувоксамином (36 мг/кг) – $\Delta E_{флувоксамин}$=+37% [9, 19, 21, 33, 38].

3. Впервые показано, что антагонисты α_2-адренорецепторов миртазапин и миансерин в тестах FST и TST у мышей различаются характером взаимодействия с СИОЗС: миртазапин (12–36 мг/кг) аддитивно взаимодействует с сертралином (10–30 мг/кг – $\Delta E_{миртазапин}$=+35–74%, p<0,00002–0,0002; WI=1,02), флувоксамином (12–36 мг/кг – $\Delta E_{флувоксамин}$=+34–28%, p<0,00001–0,0001; WI=1,05) и антагонистически с эсциталопрамом (6–18 мг/кг; WI=1,8), тогда как миансерин (12–36 мг/кг) антагонистически взаимодействует с сертралином (10–30 мг/кг; WI=1,2), пароксетином (8–24 мг/кг; WI>1,2), флувоксамином (12–36 мг/кг; WI=3,9). Миртазапин и миансерин взаимодействуют антагонистически с амитриптилином (7–21 мг/кг) (WI>1,4 и WI>3,2 соответственно) и двойственно с венлафаксином: в меньших дозах – синергически (комбинация миансерин (12 мг/кг) + венлафаксин (7 мг/кг) – ΔE=+34%, p<0,03; WI=0,63) или аддитивно (комбинация миртазапин (12 мг/кг) + венлафаксин (7 мг/кг) – ΔE=+26%, p<0,01; WI=1,04), при троекратном увеличении доз – антагонистически (миансерин или миртазапин (36 мг/кг) + венлафаксин (21 мг/кг); WI>1,4). Атипичный антидепрессант тианептин (15 мг/кг) аддитивно усиливает эффект сертралина (30 мг/кг) – $\Delta E_{тианептин}$=+73%, p<0,01; WI=1,03 [2, 5, 21, 29, 34, 35, 37, 43].

4. Синергические или аддитивные комбинации антидепрессантов, выявленные на мышах, воспроизводят аналогичный характер взаимодействия у крыс в эквивалентных дозах: комбинация венлафаксин (25 мг/кг) + сертралин (10 мг/кг) –ΔE=+24%, p<0,002; WI=0,5; комбинация венлафаксин (75 мг/кг) + эсциталопрам (45 мг/кг) – ΔE=+35%, p<0,0002; WI=0,63; комбинация венлафаксин + амитриптилин (по 15–45 мг/кг) – ΔE=+14–45%, p<0,0001; WI=0,42–0,37; комбинация венлафаксин + миртазапин (по 60 мг/кг) – $\Delta E_{венлафаксин}$=+12%, p=0,05; WI=1,0; комбинация амитриптилина (15–30 мг/кг) с сертралином (10–20 мг/кг) – ΔE=+23–33%, p<0,05; WI=0,43–0,35; комбинация амитриптилина (45 мг/кг) с эсциталопрамом (60 мг/кг) – $\Delta E_{эсциталопрам}$=+14%, p<0,05; WI=0,98. Исключением из этого правила является комбинация тианептина (27 мг/кг) с сертралином (30 мг/кг), для которой, в отличие от аддитивного взаимодействия в FST у мышей, установлен антагонизм компонентов в FST у крыс ($\Delta E_{сертралин}$=−43%, p<0,005; WI=4,1) [2, 12, 13, 14, 16, 17, 20, 25, 26, 30, 31, 44].

5. Синергические комбинации антидепрессантов в эффективных дозах не изменяют вегетативный статус, локомоторную активность и эмоционально-поведен-

ческую реактивность мышей линий C57Bl/6 и CBA в сравнении с контролем, что в совокупности с данными об их специфической активности свидетельствует о том, что выявленные синергические комбинации антидепрессантов перспективны для разработки на их основе новых лекарственных средств и фармакотерапевтических подходов к лечению депрессивных расстройств [8, 16, 17, 24, 27].

6. Установленный на моделях разнонаправленный характер фармакодинамических взаимодействий антидепрессантов (синергизм, аддиция или антагонизм) зависит от дозы и мультифункционального спектра действия этих агентов на нейрональном уровне, что предопределяет маловероятность теоретического прогноза результирующего эффекта их бинарных сочетаний и необходимость экспериментального обоснования каждой планируемой для клинического исследования комбинации антидепрессантов [1, 3, 4, 6, 7, 8, 10].

Рекомендации по практическому применению результатов

Результаты настоящего исследования позволяют обосновать перспективность разработки новых лекарственных средств и фармакотерапевтических тактик лечения депрессивных расстройств на основе синергических комбинаций антидепрессантов, включая комбинации венлафаксина и амитриптилина (патент на изобретение № 18820 от 30.06.2014), амитриптилина и сертралина, амитриптилина и эсциталопрама (решение о выдаче патента на изобретение по заявке № a20121448 от 18.10.2012), венлафаксина и сертралина, венлафаксина и эсциталопрама (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на изобретение № a20121451 от 26.11.2012), тианептина и сертралина (решение о выдаче патента на изобретение по заявке № a20121452 от 18.10.2012).

Интерактивные алгоритмы изучения и обработки результатов комбинированного воздействия на биологические объекты, основанные на теории комбинаторного индекса Chou–Talalay «Интерактивный алгоритм расчета фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств» и «Интерактивный алгоритм анализа комбинированного воздействия химических веществ (ксенобиотиков) и физических факторов в эксперименте», разработанные в рамках настоящего исследования, внедрены в виде лабораторной технологии в научно-исследовательскую работу УО «Белорусский государственный медицинский университет» (удостоверения на рационализаторские предложения № 46 от 10.10.2012 и № 11/2014 от 18.05.2014; акты внедрения от 25.09.2012, 24.01.2014, 31.03.2014).

Результаты настоящего исследования внедрены в виде лекционного материала в учебный процесс на фармацевтическом факультете УО «Белорусский государственный медицинский университет» (акт внедрения от 29.01.2014), а также могут быть использованы при подготовке специалистов разного профиля в области медицины и биологии на первой и второй ступенях высшего образования.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Гайдук, А.В. Фармакология антидепрессантов / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Лечебное дело. – 2012. – № 1 (23). – С. 69–77.

2. Гайдук, А.В. Фармакодинамическое взаимодействие антидепрессантов тианептина и сертралина / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2012. – № 3. – С. 55–59.

3. Гайдук, А.В. Анализ опыта комбинированной фармакотерапии депрессивных расстройств / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Лечебное дело. – 2012. – № 6 (28). – С. 9–16.

4. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинаций трициклического антидепрессанта амитриптилина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Медицинский журнал. – 2012. – № 4 (42) – С. 32–36.

5. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинаций атипичного антидепрессанта миансерина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 91–98.

6. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинаций венлафаксина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Вестник фармации. – 2012. –№ 4 (58). – С. 49–58.

7. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации амитриптилина с сертралином при депрессии в эксперименте / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2013. – № 1. – С. 22–27.

8. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации амитриптилина и венлафаксина / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 90–98.

9. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинаций селективных ингибиторов обратного захвата серотонина / А.В. Гайдук // Медицинский журнал. – 2013. – № 2 (44) – С. 65–68.

10. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации венлафаксина и сертралина / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Медицинский журнал. – 2013. – № 3 (45) – С. 55–60.

Статьи в сборниках научных работ

11. Гайдук, А.В. Синергичные комбинации венлафаксина с сертралином и эсциталопрамом / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сборник научных трудов, выпуск 2, Минск, 2012 /

Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2012. – С. 31–34.

12. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации венлафаксина с амитриптилином и эсциталопрамом / А.В. Гайдук // Новые исследования молодых ученых: сборник научных работ, Минск, 2013 / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. – Минск: БГМУ, 2013. – С. 15–18.

Материалы конференций

13. Гайдук, А.В. Влияние венлафаксина, амитриптилина и их комбинации на поведение животных в тесте «вынужденного» плавания / А.В. Гайдук // Актуальные проблемы современной медицины 2012: материалы 66-й международной научной конференции студентов и молодых ученых, Минск, 18–20 апреля 2012 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: О.К. Кулага, Е.В. Барковский. – Минск, 2012. – С. 362–364.

14. Гайдук, А.В. Влияние комбинаций амитриптилина с сертралином и венлафаксином на поведение крыс в тесте «вынужденного» плавания / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 22 января 2013 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 123–126.

15. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинаций венлафаксина с флувоксамином и пароксетином / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 22 января 2013 г.: в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 126–129.

16. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации венлафаксина с эсциталопрамом / А.В. Гайдук // Фундаментальная наука в современной медицине 2013: материалы сателл. научно-практической конференции молодых учёных, Минск, 29 января 2013 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2013. – С. 18–25.

17. Гайдук, А.В. О потенциале фармакодинамического взаимодействия венлафаксина с сертралином / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 68-й научной сессии сотрудников университета, Витебск, 31 января – 1 февраля 2013 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: В.Я. Бекиш [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 307–309.

18. Гайдук, А.В. Фармакодинамическое взаимодействие амитриптилина и пароксетина в тесте «вынужденное плавание» / А.В. Гайдук // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М.В. Кораблева, Гродно, 18–19 апреля 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 92.

19. Гайдук, А.В. Влияние комбинации сертралина и флувоксамина на поведение мышей в тесте «подвешивание за хвост» / А.В. Гайдук // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М.В. Кораблева, Гродно, 18–19 апреля 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 92-93.

20. Гайдук, А.В. Индивидуальное и сочетанное действие сертралина и амитриптилина на поведение крыс в тесте «вынужденное плавание» / А.В. Гайдук // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М.В. Кораблева, Гродно, 18–19 апреля 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 93-94.

21. Гайдук, А.В. О потенциале фармакодинамического взаимодействия миансерина с венлафаксином в тесте «вынужденное плавание» / А.В. Гайдук // 80-я юбилейная всероссийская байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины»: сборник материалов, Иркутск, 22–24 апреля 2013 г. / Иркутский гос. мед. ун-т; редкол.: И.В. Малый [и др.]. – Иркутск, 2013. – С. 375.

22. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации венлафаксина с эсциталопрамом / А.В. Гайдук // 80-я юбилейная всероссийская байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины»: сборник материалов, Иркутск, 22–24 апреля 2013 г. / Иркутский гос. мед. ун-т; редкол.: И.В. Малый [и др.]. – Иркутск, 2013. – С. 376.

23. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации венлафаксина с сертралином / А.В. Гайдук // 80-я юбилейная всероссийская байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины»: сборник материалов, Иркутск, 22–24 апреля 2013 г. / Иркутский гос. мед. ун-т; редкол.: И.В. Малый [и др.]. – Иркутск, 2013. – С. 377.

24. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинаций амитриптилина с сертралином и эсциталопрамом / А.В. Гайдук // 77-я итоговая студенческая научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая 90-летию со дня рождения профессора П.Г. Макарова и 90-летию со дня рождения доцента Б.М. Зельмановича: сборник материалов, Красноярск, 23–26 апреля 2013 г. / Красноярский гос. мед. ун-т им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; отв. ред. И.П. Артюхов. – Красноярск, 2013. – С. 194–197.

25. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации амитриптилина с эсциталопрамом / А.В. Гайдук // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 65-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Витебск, 24–25 апреля 2013 г. / Витебский гос. мед. ун-т; редкол.: С.А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 342-343.

26. Гайдук, А.В. Индивидуальное и сочетанное действие эсциталопрама и амитриптилина на поведение крыс в тесте «вынужденное плавание» / А.В. Гайдук // Актуальные вопросы медицинской науки: сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора Е.Н. Дормидонтова, Ярославль, 24–26 апреля 2013 г. / Ярославская гос. мед. академия; редкол.: А.В. Павлов [и др.]. – Ярославль, 2013. – С. 224.

27. Гайдук, А.В. Индивидуальное и сочетанное влияние венлафаксина с сертралином и эсциталопрамом на двигательную активность мышей в тесте «открытое поле» / А.В. Гайдук // V республиканская научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей, Гомель, 7–8 мая 2013 г. / Гомельский гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2013. – Т. 1. – С. 178-179.

28. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации венлафаксина и сертралина / А.В. Гайдук // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы XI международной конференции, Минск, 17–18 мая 2013 г. / Издательский центр БГУ; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2013. – С. 115-117.

29. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинаций атипичного антидепрессанта миртазапина с препаратами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина / А.В. Гайдук // 78-я итоговая студенческая научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая 95-летию со дня рождения профессора Ю.М. Лубенского: сборник материалов, Красноярск, 22–25 апреля 2014 г. / Красноярский гос. мед. ун-т им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; отв. ред. И.П. Артюхов. – Красноярск, 2014. – С. 119–120.

Тезисы докладов

30. Гайдук, А.В. О потенциале фармакодинамического взаимодействия сертралина с тианептином и амитриптилином / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Грани науки 2012: сборник тезисов I Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2012 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2012. – С. 363–364.

31. Гайдук, А.В. О потенциале фармакодинамического взаимодействия венлафаксина с миртазапином и амитриптилином / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Грани науки 2012: сборник тезисов I Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2012 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2012. – С. 361–362.

32. Гайдук, А.В. Фармакодинамические взаимодействия эсциталопрама с амитриптилином и венлафаксином в тесте «вынужденного» плавания / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Грани науки 2012: сборник тезисов I Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2012 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2012. – С. 369–370.

33. Гайдук, А.В. Влияние комбинации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на поведение животных в тесте «вынужденного» плавания / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Грани науки 2012: сборник тезисов I Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2012 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2012. – С. 360.

34. Гайдук, А.В. Влияние комбинаций миансерина с эсциталопрамом и венлафаксином на поведение мышей в тесте «вынужденного» плавания / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Грани науки 2012: сборник тезисов I Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2012 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2012. – С. 358–359.

35. Гайдук, А.В. Фармакодинамические взаимодействия сертралина с тианептином и венлафаксином в тесте подвешивания за хвост / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Грани науки 2012: сборник тезисов I Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2012 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2012. – С. 367–368.

36. Гайдук, А.В. Фармакодинамическое взаимодействие амитриптилина и флувоксамина в тесте «вынужденного» плавания / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Грани науки 2012: сборник тезисов I Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2012 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2012. – С. 365–366.

37. Гайдук, А.В. Влияние комбинации амитриптилина и миансерина на поведение мышей в тесте «подвешивание за хвост» / А.В. Гайдук // 87-я Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященная 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича: сборник тезисов, Казань, 21–22 марта 2013 г. / Казанскийгос. мед. ун-т; редкол.: С.Д. Маянская [и др.]. – Казань, 2013. – С. 346-347.

38. Гайдук, А.В. Влияние комбинации эсциталопрама и флувоксамина на поведение мышей в тесте «подвешивание за хвост» / А.В. Гайдук // Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье: тезисы XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург, 20 апреля 2013 г. / Санкт-Петербургский гос. ун-т; редкол.: П.К. Яблонский [и др.]. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 98–99.

39. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинации венлафаксина и амитриптилина / А.В. Гайдук // Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье: тезисы XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург, 20 апреля 2013 г. / Санкт-Петербургский гос. ун-т; редкол.: П.К. Яблонский [и др.]. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 99–100.

40. Гайдук, А.В. Влияние комбинации венлафаксина и пароксетина на поведение мышей в тесте «вынужденное плавание» / А.В. Гайдук // Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье: тезисы XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург, 20 апреля 2013 г. / Санкт-Петербургский гос. ун-т; редкол.: П.К. Яблонский [и др.]. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 100–101.

41. Гайдук, А.В. Чувствительность мышей линии СВА к антидепрессантам различных классов в тесте «вынужденное плавание» / А.В. Гайдук // Грани науки 2013: сборник тезисов II Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2013 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2013. – С. 714–715.

42. Гайдук, А.В. Чувствительность мышей линии С57Bl/6к антидепрессантам в тесте «подвешивание за хвост» / А.В. Гайдук // Грани науки 2013: сборник тезисов II Всероссийской интернет-конференции, Казань, апрель-июнь 2013 г. / Совет молодых ученых и специалистов Казани; отв. ред. А.В. Герасимов. – Казань, 2013. – С. 716–717.

43. Гайдук, А.В. Фармакодинамический потенциал комбинаций атипичного антидепрессанта миртазапина с амитриптилином и венлафаксином / А.В. Гайдук // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: тезисы XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург, 19 апреля 2014 г. / Санкт-Петербургский гос. ун-т; редкол.: П.К. Яблонский [и др.]. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 96–97.

Патенты

44. Комбинация для лечения депрессии: пат. 18820 Респ. Беларусь, МПК A 61K 31/135, A 61K 31/137, A 61P 25/24 / А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик; заявитель учр. образ. «Бел. гос. мед. у-тет» – №a20121447; заявл. 18.10.2012; опубл. 30.12.2014 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2014. – №6. – С. 70.

РЭЗЮМЭ

Гайдук Аляксандр Уладзіміравіч

Эксперыментальнае абгрунтаванне камбінаванага прымянення антыдэпрэсантаў

Ключавыя словы: дэпрэсіўнае парушэнне, антыдэпрэсанты, камбінацыі, фармакадынамічныя ўзаемадзеянні, сінергізм, адытыўнасць, антаганізм, эксперыментальнаевывучэннеантыдэпрэсантаў.

Мэта працы: эксперыментальнае абгрунтаванне распрацоўкі новых сродкаў лячэння дэпрэсіўных растройстваў на аснове сінергічных камбінацый антыдэпрэсантаў.

Метады даследавання: паводніцкія тэсты «падвешванне за хвост» у мышэй лініі C57Bl/6, «вымушанае плаванне» ў мышэй лініі CBA і пацукоў Wistar, «адкрытае поле» ў мышэй, ацэнка агульнага стану жывёл.

Атрыманыя вынікі і іх навізна.Упершыню ў выніку вывучэння 34 камбінацый антыдэпрэсантаў у тэстах на мышах на аснове прынцыпаў камбінаторнай фармакалогіі ўсталяваны рознанакіраваны характар іх фармакадынамічных узаемадзеянняў (сінергізм, адытыўнасць або антаганізм) у залежнасці ад індывідуальнага профілю іх нейрабіялагічнага дзеяння і ўзроўняў доз. Упершыню выяўлены сінергізм (або адытыўнасць) паміж селектыўнымі інгібітарамі зваротнага захопу сератаніну (сертралінам, эсцыталапрамам) і блакатарамі зваротнага захопу сератаніну і норадрэналіну (амітрыптылінам, венлафаксінам), венлафаксінам і амітрыптылінам, венлафаксінам і атыповым антыдэпрэсантам міртазапінам. Паказана, што эфекты сінергічных і адытыўных камбінацый антыдэпрэсантаў, выяўленыя ў тэстах на мышах, падцвярджаюцца на пацуках. Усталявана, што ў сінергічных дозах названыя камбінацыі не ўплываюць на вегетатыўны статус, псіхаматорную актыўнасць і паводзіны жывёл і з’яўляюцца перспектыўнымі для распрацоўкі на іх аснове новых лекавых сродкаў і фармакатэрапеўтычных тактык лячэння дэпрэсіўных растройстваў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі даследавання выкарыстоўваюцца УА «Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт» у выглядзе аб’ектаў інтэлектуальнай уласнасці (трох патэнтаў на вынаходства), лабараторнай тэхналогіі (двух рацыяналізатарскіх прапаноў), лекцыйнага матэрыялу для студэнтаў фармацэўтычнага факультэта, а таксама могуць быць выкарыстаны пры падрыхтоўцы спецыялістаў рознага профілю ў галіне медыцыны і біялогіі на першай і другой ступенях вышэйшай адукацыі.

Галіна прымянення: фармакалогія, псіхафармакалогія, фармацыя, эксперыментальная медыцына, псіхіятрыя.

РЕЗЮМЕ

Гайдук Александр Владимирович

Экспериментальное обоснование комбинированного применения антидепрессантов

Ключевые слова: депрессивное расстройство, антидепрессанты, комбинации, фармакодинамические взаимодействия, синергизм, аддитивность, антагонизм, экспериментальное изучение антидепрессантов.

Цель работы: экспериментальное обоснование разработки новых средств лечения депрессивных расстройств на основе синергических комбинаций антидепрессантов.

Методы исследования: поведенческие тесты «подвешивание за хвост» у мышей линии C57Bl/6, «вынужденное плавание» у мышей линии CBA и крыс Wistar, «открытое поле» у мышей, оценка общего состояния животных.

Полученные результаты и их новизна. Впервые в результате изучения 34 комбинаций антидепрессантов в тестах на мышах на основе принципов комбинаторной фармакологии установлен разнонаправленный характер их фармакодинамических взаимодействий (синергизм, аддитивность или антагонизм) в зависимости от индивидуального профиля их нейробиологического действия и уровней доз. Впервые выявлен синергизм (или аддитивность) между селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (сертралином, эсциталопрамом) и блокаторами обратного захвата серотонина и норадреналина (амитриптилином, венлафаксином), венлафаксином и амитриптилином, венлафаксином и атипичным антидепрессантом миртазапином. Показано, что эффекты синергических и аддитивных комбинаций антидепрессантов, выявленных в тестах на мышах, воспроизводятся на крысах. Установлено, что в синергических дозах указанные комбинации не влияют на вегетативный статус, психомоторную активность и поведение животных и являются перспективными для разработки на их основе новых лекарственных средств и фармакотерапевтических тактик лечения депрессивных расстройств.

Рекомендации по использованию: результаты исследования внедрены в УО «Белорусский государственный медицинский университет» в виде объектов интеллектуальной собственности (трех патентов на изобретение), лабораторной технологии (двух рационализаторских предложений), лекционного материала для студентов фармацевтического факультета, а также могут быть использованы при подготовке специалистов разного профиля в области медицины и биологии на первой и второй ступенях высшего образования.

Область применения: фармакология, психофармакология, фармация, экспериментальная медицина, психиатрия.

SUMMARY

Haiduk Aliaksandr U.

Experimental substantiation of the combined use of antidepressants

Keywords: depressive disorder, antidepressants, combinations, pharmacodynamic interactions, synergism, additivity, antagonism, experimental study of antidepressants.

The objective: experimental substantiation of the development of new treatments of depressive disorders based on synergic combinations of antidepressants.

Methods: behavioral tests– tail suspension test in C57Bl/6 mice, forced swimming test in CBA mice and Wistar rats, open field test in mice, assessment the general condition of the animals.

Obtained results and their novelty. As a result of the examination of 34 combinations of antidepressants in behavioral tests on mice based on the principles of combination pharmacology it was first determined multidirectional nature of antidepressants pharmacodynamic interactions (synergism, additivity or antagonism) which depending on the individual profile of their neurobiological actions and dose levels. It was first revealed synergism (or additivity) between selective serotonin reuptake inhibitors (sertraline, escitalopram) and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (amitriptyline, venlafaxine), venlafaxine and amitriptyline, venlafaxine and atypical antidepressant mirtazapine. It was shown that the effects of synergic and additive combinations of antidepressants identified in tests on mice were reproduced on rats. It was found that combinations in synergic doses did not alter the vegetative status, psychomotor activity and behavior of animals. These combinations are perspective for the development new drugs and pharmacological strategies for treatment of depressive disorders.

Application recommendations: the results of the research are introduced in work of Belarusian State Medical University in the form of intellectual property (three patents for invention), laboratory technology (two innovations), lecture material for students of pharmaceutical faculty and can also be used for the preparing of specialists in the field of medicine and biology in the first and second level of higher education.

Field of application: pharmacology, psychopharmacology, pharmacy, experimental medicine, psychiatry.

Подписано в печать 15.05.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,68. Тираж 60 экз. Заказ 265.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Лист исправлений
в автореферате диссертации Гайдука А.В. «Экспериментальное обоснование комбинированного применения антидепрессантов» по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Оборотная сторона обложки автореферата	Следует читать
Сачек Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения»	**Сачек Марина Михайловна,** доктор медицинских наук, доцент, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения»
Пронько Павел Сергеевич, доктор биологических наук, директор Республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»	**Пронько Павел Сергеевич,** доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» г. Гродно

Ученый секретарь совета Д 03.18.10,
кандидат медицинских наук  А.В. Волчек