

Винахід належить до фармації і медицини, а саме до засобів із ноотропною, антидепресантною та актопротекторною активністю.

Нейропептид Y (NPY) - біологічно активна сполука пептидної природи, яка значно поширена у організмі ссавців й виконує різноманітні функції (регулювання стресу, тривоги, когнітивних процесів, харчової поведінки тощо). У людини NPY активує 4 власних рецептори, які розташовано в головному мозку та внутрішніх органах, що обумовлює широкий спектр його біологічної активності. Терапевтичний потенціал нейропептиду Y і сполук, що активують рецептори NPY, у лікуванні ожиріння, депресії, стресу, посттравматичного стресового розладу зумовлено здатністю впливати на механізм розвитку цих захворювань і станів [1].

Вважається, що саме С-кінцева ділянка NPY відповідає за зв'язування з рецепторами [2]. Запропонований нонапептид (NP9) є модифікованим аналогом кінцевої ділянки NPY. Тому імовірно, що обраній структурі нонапептиду властивий принаймні частково спектр біологічних активностей, притаманних цілому пептиду або ж він здатен впливати на систему NPY.

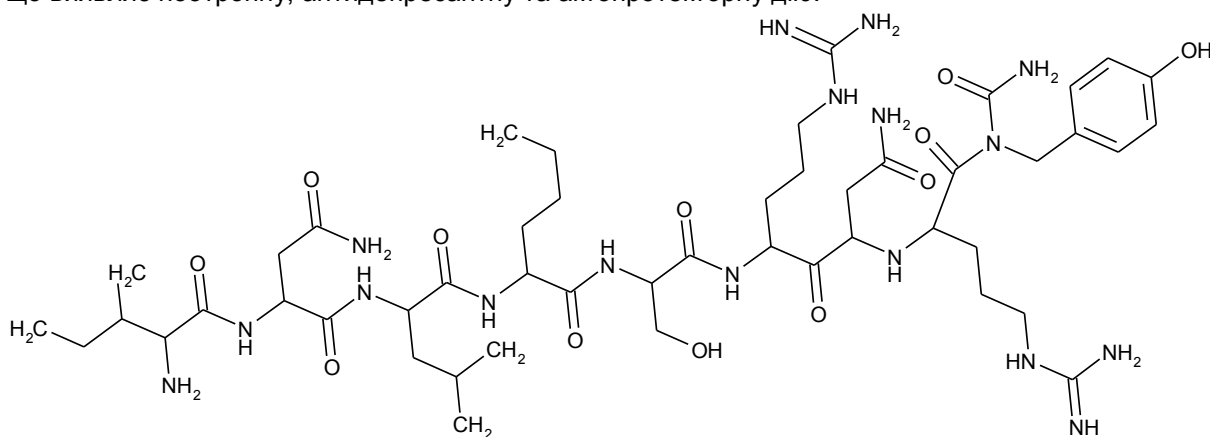
Інтраназальне (i/n) застосування нонапептиду обґрунтовано запобіганням швидкого гідролізу протеазами шлунка, сироватки крові тощо. Такий шлях введення дозволяє пептиду безпосередньо потрапляти в центральну нервову систему, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, що зумовлює високу церебральну біодоступність. Транспорт речовини у головний мозок за i/n введення відбувається екстрацелюлярним шляхом по ходу трійчастого і нюхового нервів [3].

В основі винаходу поставлена задача розширення арсеналу ефективних лікарських засобів з ноотропною, антидепресантною та актопротекторною активністю.

Поставлена задача вирішується тим, що нонапептид формули H-L-Ile-L-Asn-L-Leu-L-Nle-L-Ser-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Tyr-NH₂

(L-ізолейцил-L-аспаргіл-L-лейцил-L-норлейцил-L-серинил-L-аргініл-L-аспаргіл-L-аргініл-L-тирозинамід; L-isoleucyl-L-asparagyl-L-leucyl-L-norleucyl-L-seryl-L-arginyl-L-asparagyl-L-arginyl-L-tyrosinamide),

що виявляє ноотропну, антидепресантну та актопротекторну дію:



Авторами вперше виявлено ноотропну, антидепресантну та актопротекторну дію. Для цього використано відповідно тести умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ), підвішування за хвіст та примусового плавання з навантаженням. Досліди проводили на білих нелінійних мишах жіночої статі масою 20-26 г, що утримувалися за стандартних санітарно-гігієнічних умов у виварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Під час виконання експерименту дотримано норми та принципи, затверджені Гельсінською декларацією щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директивою Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються з науковою метою (2010 р.). Ноотропні, антидепресантні та актопротекторні властивості нонапептиду невідомі з джерел літератури.

Винахід ілюструється такими прикладами:

Ноотропна дія (тест УРПУ). Базовою моделлю для оцінки впливу речовин на формування і відтворення пам'ятного сліду як у нормі, так і в умовах амнезії є тест УРПУ [4]. Прилад для формування УРПУ являє собою камеру, розділену на затемнений та освітлений відсіки, які з'єднує отвір. Підлогу темного відсіку обладнано металевими пластинами, на які подається електричний струм силою 0,3-0,6 мА, що завдає тваринам електробольового подразнення. У дослідях використано 67 білих нелінійних мишей-самок масою 22-26 г.

Виконано 2 серії експериментів - на інтактних білих нелінійних мишах і на тваринах із моделлю скополамінової амнезії [5]. Кожну серію виконували у два етапи. На першому етапі мишам вводили досліджуваний пептид, препарат порівняння та ізотонічний розчин NaCl, після чого формували УРПУ. На другому етапі через 24 год. перевіряли наявність УРПУ. Субстанцію нонапептиду NP9 розчиняли в ізотонічному розчині NaCl та вводили i/n з допомогою затупленої голки в об'ємі 0,01 мл. Готували 3

концентрації розчину NP9, які забезпечували дозування 0,04 мг/кг, 0,2 мг/кг та 0,4 мг/кг.

Мишей вміщували у світлий відсік приладу та реєстрували латентний час, протягом якого вони входили у темний відсік. За твариною спостерігали протягом 3 хв. Якщо вона не входила в темну камеру протягом цього часу, рефлекс вважали повністю сформованим. Визначали кількість тварин зі сформованим рефлексом.

Результати обробляли з використанням кутового перетворення Фішера та непараметричного тесту Манна-Вітні за допомогою програми Statistica 13.5.

Дослідження впливу на пам'ять на інтактних тваринах. У першій серії дослідів тварини були рандомізовані на 5 груп: 1 група - інтактний контроль, миші отримували розчинник (ізотонічний розчин NaCl) і/н (n=8); 2 група - миші, що отримували референтний препарат семакс ("Пептоген", Росія) 0,1 мг/кг - препарат з пептидною будовою та і/н способом введення, як і досліджуваний пептид (n=8) [6]; 3 група - миші, що отримували і/н розчин пептиду NP9 0,04 мг/кг (n=8); 4 група - миші, що отримували і/н розчин пептиду NP9 0,2 мг/кг (n=7); 5 група - миші, що отримували і/н розчин пептиду NP9 0,4 мг/кг (n=8). Пептид NP9, референтний препарат та ізотонічний розчин NaCl вводили одноразово за 30-35 хв. перед формуванням УРПУ. Результати наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вплив нонапептиду NP9 на формування умовного рефлексу пасивного уникнення в інтактних мишей (M±m)

Група, кількість тварин	Латентний період входу в темну камеру		% тварин із сформованим УРПУ
	вихідний	через 24 год.	
Інтактний контроль (n=8)	36,5±8,4	152,5±18,5	50,0
Семакс, 0,1 мг/кг (n=8)	12,5±1,9*	146,3±18,6	62,5
Пептид NP9, 0,04 мг/кг (n=8)	27,4±9,8	180,0±0	100**
Пептид NP9, 0,2 мг/кг (n=7)	49,9±19,9#	170,5±9,5	85,0*
Пептид NP9, 0,4 мг/кг (n=8)	44,0±13,2#	180,±0	100**

Примітка. Статистично значущі відмінності: * - $p \leq 0,05$ порівняно з інтактним контролем; ** - $p \leq 0,01$ порівняно з інтактним контролем; # - $p \leq 0,01$ порівняно із семаксом.

Як видно з табл. 1, досліджуваний пептид NP9 дозозалежно збільшує інтегральний показник - відсоток тварин, що досягли критерію навченості (закріплений УРПУ). Для доз NP9 0,04 мг/кг та 0,4 мг/кг це 100 % тварин ($p \leq 0,01$), а для дози 0,2 мг/кг - 85 % ($p \leq 0,05$). Кількість тварин, що досягли критерію навченості, на тлі нонапептиду NP9 в усіх трьох дозах вище, ніж у семаксу в дозі 0,1 мг/кг.

Вихідний латентний період входу до темної камери в групах NP9 0,2 мг/кг та NP9 0,4 мг/кг достовірно більше (у 4,1 та 3,5 разу відповідно, $p \leq 0,01$), ніж у тварин групи семаксу 0,1 мг/кг, та у вигляді тенденції більше, ніж у тварин групи інтактного контролю (на 34 та 20 % відповідно). Ці дані добре узгоджуються з результатами психофармакологічного тесту "темно-світла камера", який характеризує тривожність тварин [4]. З огляду на подібність будови експериментальних приладів та єдність поведінкового принципу уникнення освітлених просторів, який полягає в основі обох тестів, можна пояснити такі результати меншою тривожністю тварин за рахунок анксиолітичних властивостей пептиду NP9 у цих дозах [7] та констатувати збільшення тривожності тварин на тлі семаксу в дозі 0,1 мг/кг, що вказує на перевагу нонапептиду за цим параметром.

Отже, результати свідчать, що досліджуваний нонапептид NP9 в діапазоні доз 0,04-0,4 мг/кг дозозалежно збільшує кількість тварин із закріпленим УРПУ порівняно як з інтактним контролем, так і з ефектом пептидного ноотропного препарату семакс, що вказує на виразні ноотропні (позитивні мнемотропні) властивості NP9. Також результати вказують на здатність нонапептиду NP9, на відміну від семаксу, зменшувати тривожність.

Дослідження впливу на пам'ять на моделі скополамінової амнезії. Скополамін-індуковану амнезію моделювали у мишей для з'ясування впливу нонапептиду на 1 фазу пам'яті [5]. Процес введення та первинної обробки інформації (I фаза пам'яті) порушували за допомогою скополаміну (Sigma, USA), 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) за 25 хв. до формування УРПУ. Пептид NP9 у мінімальній дозі 0,04 мг/кг і/н, що виявила позитивний вплив на пам'ять у попередній серії дослідів (табл. 1), вводили за 10 хв. до скополаміну. Через 24 год. перевіряли УРПУ за латентним часом входу до затемненої камери та кількістю тварин, у яких сформувався рефлекс. Розраховували антиамнестичну активність (АА) за модифікованою формулою Баттлера [8]:

$$AA = (\Delta ЛП_{П} - \Delta ЛП_{КА}) / (\Delta ЛП_{ІК} - \Delta ЛП_{КА}) \times 100 (\%),$$

де АА - антиамнестична активність, %;

ДЛП_п - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи препарату (досліджуваного нонапептиду або препарату порівняння);

ДЛП_{КА} - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи контролю амнезії;

ДЛП_{ІК} - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи інтактного контролю.

Тварин рандомізували на 4 групи. 1 група - інтактний контроль (n=7), 2 група - контроль амнезії (n=7), 3 група - миші, що отримували референтний препарат семакс ("Пептоген", Росія), 0,1 мг/кг (n=7), 4 група - миші, що отримували і/н розчин пептиду NP9, 0,04 мг/кг (n=7).

Результати наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Вплив нонапептиду NP9 на формування умовного рефлексу пасивного уникнення в тварин з скополаміновою амнезією (M±m)

Група, кількість тварин	Латентний період входу в темну камеру		% тварин із закріпленням УРПУ	АА, %
	вихідний	через 24 год.		
Інтактний контроль (n=7)	17,9±2,4	145,6±23,8	57,1##	-
Контроль амнезії (скополамін) (n=7)	16,4±4,9	69,1±21,1*	0*	-
Скополамін + Семакс 0,1 мг/кг (n=7)	49,3±20,1	164,3±8,6#	57,1##	83,1
Скополамін + пептид NP9 0,04 мг/кг (n=7)	26,1±7,5	138,0±27,4	71,4##	78,9

Примітка. Статистично значущі відмінності: * - p<0,05 порівняно з інтактним контролем; # - p<0,05 порівняно з контрольною патологією, ## - p<0,01 порівняно з контрольною патологією. АА - антиамнестична активність.

Як свідчить табл. 2, семакс достовірно збільшує латентний період входу в темну камеру через 24 год. після навчання порівняно з контролем амнезії у 2,4 рази (p<0,05), у 57,1 % тварин відбувається закріплення УРПУ проти 0 % у групі контролю амнезії (p<0,01). Антиамнестична активність семаксу складає 83,1 %. Нонапептид NP9 у вигляді тенденції збільшує латентний період входу в темну камеру через 24 год. у 2 рази, а % тварин із закріпленням УРПУ - до 71,4 % проти 0 % у групі контролю амнезії (p<0,01), дещо перевершуючи семакс (57,1 %). За антиамнестичною активністю нонапептид практично не відрізняється від семаксу (78,9 % проти 83,1 %).

Результати дослідження вказують на наявність виразного антиамнестичного ефекту пептиду NP9 у дозі 0,04 мг/кг на скополаміновій моделі погіршення пам'яті. За антиамнестичною активністю досліджуваний пептид дорівнює референтному ноотропного препарату семаксу, а за показником % тварин із закріпленням УРПУ навіть тенденційно перевершує його на 14,3 %.

Актопротекторна дія (тест на плавання з навантаженням). Вплив нонапептиду NP9 на фізичну витривалість мишей оцінювали у тесті плавання з навантаженням 10 % від маси тіла. Розчин пептиду вводили тваринам одноразово з допомогою затупленої голки і/н у об'ємі 0,01 мл. Референтним препаратом обрано препарат пептидної будови з і/н способом введення - семакс ("Пептоген", Росія), 0,1 мг/кг [6].

В експерименті використовували 24 білих нелінійних мишей-самок масою 22-26 г, яких випадковим чином розділили на 3 групи. 1 група тварин (інтактний контроль) отримувала розчинник - фізіологічний розчин (n=8) за 30 хв. до тестування. 2 група отримувала нонапептид NP9 у дозі 0,2 мг/кг і/н за 30 хв. до тестування (n=8). 3 група отримувала семакс у дозі 0,1 мг/кг і/н також за 30 хв. до експерименту (n=8). Через 25-30 хв. після введення препаратів на корінь хвоста прикріплювали вантаж (10 % маси тварини). Мишей вмішували в басейн з водою температури 24 °С. За допомогою секундоміру реєстрували час плавання до виснаження, коли тварина не могла випірнути з води протягом 10 с. Кількісні дані обробляли за критерієм Манна-Вітні. Результати наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Впливу нонапептиду NP9 на фізичну витривалість мишей у тесті плавання з навантаженням

Група, кількість тварин	Час плавання до виснаження, хв.
-------------------------	---------------------------------

	M±m	M [Q1; Q2]
Інтактний контроль (n=8)	10,6±1,6	10,4 [8,3; 15,4]
семакс, 0,1 мг/кг (n=8)	22,5±4,8*	19,3 [17,5; 24,9]*
NP9, 0,2 мг/кг (n=8)	27,9±5,1**	25,9 [16,6; 39,1]**

Примітка. Статистично значущі відмінності з інтактним контролем:

* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$.

Як свідчать дані табл. 3, час плавання тварин групи семаксу 0,1 мг/кг був у 2 рази більше, ніж в інтактному контролі ($p \leq 0,05$). Нонапептид NP9 у дозі 0,2 мг/кг статистично значуще підвищив час плавання мишей до виснаження порівняно з інтактним контролем у 2,5 рази ($p \leq 0,01$) та у вигляді тенденції порівняно з таким у групі семаксу (на 24 %).

Таким чином, заявлена субстанція нонапептиду NP9 у дозі 0,2 мг/кг за і/н шляху застосування підвищує фізичну витривалість, тобто виявляє актопротекторну активність.

Антидепресантна дія (тест підвішування мишей за хвіст). Антидепресантну активність пептиду NP9 досліджували на моделі поведінки відчаю у тесті підвішування за хвіст. Мишей фіксували до штативу за кінчик хвоста тканинним пластиром. Відстань від поверхні стола до носа тварини складала 10 см. Тривалість іммобілізації (нерухомого зависання мишей) та латентний період першої іммобілізації (проміжок часу від підвішування тварини та її активних спроб врятуватись до знерухомлення) реєстрували секундоміром протягом 6 хв. Також підраховували кількість епізодів нерухомого зависання та середню тривалість актів іммобілізації. Зменшення тривалості іммобільності, латентного періоду її першого епізоду, загальної кількості таких епізодів та середньої тривалості кожного з них вказує на наявність у досліджуваної сполуки антидепресантних властивостей [4].

В експерименті використовували 42 білі нелінійні миші-самки масою 20-25 г. Пептид NP9 розчиняли в ізотонічному розчині NaCl, готуючи розчин у 3 концентраціях, які забезпечували дозування 0,04 мг/кг, 0,2 мг/кг та 0,4 мг/кг. Тварин рандомізували на 5 груп: 1 група - інтактний контроль, миші отримували розчинник (ізотонічний розчин NaCl) і/н (n=8), 2 група - миші, що отримували іміпрамін ("Меліпрамін®", Угорщина) у дозі 20 мг/кг в/о [9] - трициклічний антидепресант, неселективний інгібітор зворотного захоплення моноамінів, добре вивчений референтний препарат з доведеною антидепресантною активністю (n=10), 3 група - миші отримували досліджуваний пептид NP9 у дозі 0,04 мг/кг і/н (n=8), 4 група - миші отримували пептид NP9 у дозі 0,2 мг/кг і/н (n=8), 5 група - миші отримували пептид NP9 у дозі 0,4 мг/кг і/н (n=8).

Кількісні дані обробляли статистично за непараметричним критерієм Манна-Вітні за допомогою програми Statistica 13.5.

Результати наведено в табл. 4.

Як видно з табл. 4, тварини, що отримували іміпрамін, відреагували на введення препарату неоднорідно. При порівнянні результатів усієї вибірки (n=10) з інтактним контролем спостерігалась характерна тенденція до зменшення загальної тривалості іммобілізацій на 26 %, кількості епізодів іммобілізації на 23 % та середньої тривалості акту іммобілізації на 31 %, проте латентний час іммобілізації суттєво не змінювався. Аналіз цих результатів дає підставу виділити всередині групи іміпраміну дві чітко розмежовані підгрупи. Перша з них ("респондери", n=6) дала типову для дії антидепресантів у використаному тесті відповідь на іміпрамін - статистично значуще збільшення латентного часу першої іммобілізації на 32 % ($p \leq 0,05$), зменшення загальної тривалості іммобілізацій на 96 % ($p \leq 0,01$) та середньої тривалості актів іммобілізації на 70 % ($p \leq 0,01$), але кількість таких актів не змінювалась.

Таблиця 4

Вплив нонапептиду NP9 на поведінку відчаю
інтактних мишей у тесті підвішування за хвіст (M [Q1; Q2])

Група, кількість тварин		Латентний період першої іммобілізації, с	Загальна тривалість іммобілізацій, с	Кількість епізодів нерухомого зависання	Середня тривалість одного акту іммобілізації, с
Інтактний контроль (n=8)		28,5 [23,5; 35]	176 [146,5; 194,5]	8 [7,5; 10]	21,5 [17,2; 26,1]
Іміпрамін, 20 мг/кг	Вся група (n=10)	33 [21; 40]	139,5 [79; 225]	6,5 [5; 10]	16,4 [10,9; 45]
	Респондери	37,5 [33; 40]	90 [72; 100]	10 [5; 11]	12,65 [7,2; 18,1]

	(n=6)	58]**&	109]**&&		15,8]****
	Нонреспондери (n=4)	20 [16,5; 27]^	253 [218; 289]^&&	5,5 [5; 6,5]*	45,9 [37,6; 53,1]**^^
NP9 0,04 мг/кг (n=8)		41 [30; 54]&	190,5 [145,5; 219]^&	10 [8; 13,5]&&	15,4 [14,5; 20,5]&&
NP9 0,2 мг/кг (n=8)		48,5 [40; 57]*&&	159,0 [135; 191]^&&	9 [8; 11]&&	15,5 [13,5; 22,1]&&
NP9 0,4 мг/кг (n=8)		91,5 [65; 104,5]**##^&&	153,5 [122,5; 183]^&&	8 [7; 9,5]&	17 [15,3; 22,6]^&&

Примітка. Статистично значущі відмінності з інтактним контролем: * - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; ## - $p \leq 0,01$ порівняно з усією групою імipраміну; порівняно з підгрупою імipраміну "респондери": ^ - $p \leq 0,05$; ^^ - $p \leq 0,01$; порівняно з підгрупою імipраміну "нонреспондери": & - $p \leq 0,05$; && - $p \leq 0,01$.

Друга підгрупа ("нонреспондери", n=4) не виявили виразних ознак зменшення депресивної поведінки під впливом імipраміну: латентний період першої іммобілізації не мав значущих відмінностей з інтактним контролем, загальна тривалість іммобілізацій навіть зростала на 43 % ($p \leq 0,05$), а середня тривалість одного епізоду іммобілізації - у 2,1 разу ($p \leq 0,01$). Антидепресантній дії у цій підгрупі відповідає лише достовірне зменшення кількості епізодів нерухомого зависання проти контролю ($p \leq 0,05$). Також "нонреспондери" показали значуще менший від "респондентів" латентний період першої іммобілізації на 87 % ($p \leq 0,05$) при збільшенні загального часу іммобілізації у 2,8 разу ($p \leq 0,01$) та середньої тривалості одного епізоду іммобілізації у 3,6 разу ($p \leq 0,01$). Виявлена неоднорідність відповіді тварин на одноразове введення імipраміну може пояснюватися особливостями індивідуальної реакції, оскільки відомо, що специфічний антидепресантний ефект здебільшого розвивається поступово при досить тривалому курсі введення трициклічних препаратів [10]. Саме ця неоднорідність призводить до великої дисперсії кожного показника депресивної поведінки тварин на тлі імipраміну та пояснює причину лише тенденційного прояву антидепресантної дії у всій групі референтного препарату.

Відповідь тварин на досліджуваний нонапептид NP9 була більш однорідною. У найменшій дозі 0,04 мг/кг він виявив тенденцію до збільшення латентного часу першої іммобілізації на 44 % та загальної тривалості іммобілізації на 8 % при зменшенні тривалості одного акту іммобілізації на 28 %. У дозі 0,2 мг/кг пептид NP9 чинив достовірну антидепресантну дію, збільшуючи латентний час першої іммобілізації на 70 % ($p \leq 0,05$) при майже незмінному загальному часі нерухомого зависання тварин та зменшенні середньої тривалості кожного його епізоду на 29 %. У дозі 0,4 мг/кг пептид NP9 збільшував латентний час першої іммобілізації дуже виразно - у 3,2 разу ($p \leq 0,01$), що достовірно вище за показник як інтактних тварин, так й мишей групи імipраміну, при цьому тенденційно на 13 % зменшував загальний час іммобілізації та на 21 % тривалість одного її епізоду. Таким чином, нонапептид NP9 виявляє дозозалежну антидепресантну дію, яка, на відмінну від імipраміну, спостерігається навіть після одноразового введення у всіх тварин вибірки.

Отже, результати досліджень свідчать, що нонапептид NP9 (модифікований аналог кінцевої ділянки нейропептиду Y) за і/н введення виявляє ноотропні (дозозалежно у діапазоні доз 0,04-0,4 мг/кг), актопротекторні (у дозі 0,2 мг/кг) та антидепресантні (у дозах 0,2-0,4 мг/кг) властивості.

Джерела інформації:

1. Havrylov I.O. Перспективи фармакологічного застосування нейропептиду Y та його фрагментів / T.O. Havrylov, A.L. Zagayko // Medical and Clinical Chemistry. - 2019. - №(1). - С. 113-119.
2. Beck-Sickinger A, Jung G. Structure-activity relationships of neuropeptide Y analogues with respect to Y1 and Y2 receptors. Biopolymers / A. Beck-Sickinger, G. Jung // - 1995. - № 37(2). - P. 123-142.
3. Meredith M.E. Intranasal Delivery of Proteins and Peptides in the Treatment of Neurodegenerative Diseases / M.E. Meredith, T.S. Salameh, W.A. Banks // AAPS J. - 2015. - № 17. - С. 780-787.
4. Hock F. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. / Hock, Franz J. (Ed.) XXIII. // Cham: Springer International Publishing. - 2016. P. 4314.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Ч. 1 / Под ред. А.Н. Миронова и др. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
6. Яснецов В.В., Воронина Т.А. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2010. - Т. 73, № 4. - С. 2-7.
7. Дослідження впливу низькомолекулярного аналога нейропептиду Y на поведінкові реакції щурів / А.Л. Загайко, І.О. Гаврилов, Д.В. Литкін. // Клінічна Фармація. - 2019. - Т. 23. - № 4. - С. 30-36.
8. Оригинальный ноотропный препарат "Ноопепт" устраняет дефицит памяти, вызванный блокадой M- и H- холинорецепторов у крыс / К.С. Радионова, А.П. Бельник, Р.У. Островская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 146, № 1. - С. 65-68.
9. Metabolomic identification of biochemical changes induced by fluoxetine and imipramine in a chronic

mild stress mouse model of depression / J. Zhao, Y.-H. Jung, J C.-G. Jang, K.-H. Chun, S. W. Kwon, J. Lee // Scientific Reports. - 2015. - № 5(1). - P. 2-10.

10. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при депресії: Наказ; МОЗ України від 25.12.2014 № 1003 // База даних "Законодавство України" / Верховна Рада України. URL: https://zakon.rada.gov.ua/go/v_1003282-14 (дата звернення: 30.10.2020)