

Отдел химии лекарственных средств

Создан во время организации Института 1 января 1953 г.

Отдел возглавляли академик РАН Н.К. Кочетков (1953-1960 гг.), профессор А.П. Сколдинов (1960-1984 гг.), профессор Л.Д. Смирнов (1984-1989 гг.), профессор Г.Г. Розанцев (1989-2000 гг.). С 2000 г. Отдел возглавляет профессор Т.А.Гудашева.



Руководитель Отдела –
доктор биологических наук,
профессор, член-корр. РАН
Татьяна Александровна Гудашева
Тел.: (495) 601-2246
E-mail: tata-sosnovka@mail.ru
gudasheva@academpharm.ru

Отдел состоит из 2 лабораторий:

1. лаборатория пептидных биорегуляторов (зав. лаб. д.б.н., проф., член-корр. РАН Т.А. Гудашева);
2. лаборатория тонкого органического синтеза (зав. лаб. к.х.н. Г.В. Мокров).



Заведующий лабораторией –
кандидат химических наук
Мокров Григорий Владимирович
Тел.: (495) 601-2246
E-mail: g.mokrov@gmail.com

Основные направления деятельности Отдела:

- создание инновационных (первых в классе и следующих в классе) нейрпсихотропных и кардиотропных лекарственных препаратов;

- конструирование, синтез, изучение связи структуры и действия потенциальных лекарственных препаратов на основе структур эндогенных нейромедиаторов и нейромодуляторов, таких как регуляторные пептиды, классические нейромедиаторы, лиганды рецепторов и ферментов и др.;
- изыскание практических методов синтеза химических классов соединений, интересных с точки зрения поиска новых базовых структур;
- разработка оптимальных схем синтеза отобранных потенциальных лекарственных препаратов и их наработка для расширенного фармакологического изучения.

Химические исследования и поиск потенциальных лекарственных препаратов проводится в ряду следующих групп химических соединений:

- пептиды, циклопептиды и их производные;
- природные и неприродные аминокислоты и их производные;
- пирроло[1,2-а]пиразины и другие конденсированные системы пиррола;
- кумарины, тиюкумарины и хинолиноны;
- дибензофураны;
- пиридо[1,2-а]пиримидины и родственные системы;
- 3-бензоилпиридины;
- производные 4-аминопиридинкарбоновой кислоты;
- тетрагидропиридо[4,5-с]пиразолы;
- N-ацильные производные дибензоазепинов и дибензодиазепинов;
- пирролидины, пиперидины и тропаны;

Препараты, созданные в отделе химии

В отделе химии были сконструированы и синтезированы 17 оригинальных лекарственных препаратов, внедренных в медицинскую практику:

- 1957г. - противосудорожное средство **Фенакон**;
- 1961г. - местный анестетик **Тримекаин**;
- 1961г. - сердечно-сосудистое средство **Хлорацизин**;
- 1963г. – средство для лечения нарколепсии **γ-оксибутират натрия**;
- 1968г. - миорелаксанты **Анатруксоний** и **Циклобутоний**;
- 1969г. - антидепрессант **Фторацизин**;
- 1970г. - ганглиоблокатор **Гигроний**;

- 1975г. - антиаритмик **Этмозин**;
- 1977г. - нейролептик **Карбидин**;
- 1977г. - антиангинальное средство **Нонахлазин**;
- 1982г. - антиаритмик **Этацизин**;
- 1982г. - местный анестетик **Пиромекаин**;
- 1983г. - антимианкальное средство **γ -оксибутират лития**;
- 1984г. - антиаритмик **Боннекор**;
- 1990г. - антидепрессант **Бефол**;
- 2004г. - селективный анксиолитик **Афобазол**;
- 2006г. - ноотроп **Ноопепт**.

Разработаны и внедрены в медицинскую промышленность новые методы синтеза 12 известных лекарственных препаратов (Левомицетин, Диазолин, Тетрациклин, Хлоракон, Тионид, Циклосерин, Меназин, Этамбутол, Этаперазин, Трифтазин, Метеразин, Фторфеназин).

Наиболее важные научные результаты

В отделе химии на основе теоретического анализа механизмов лиганд-рецепторных взаимодействий создано новое научное направление - химия дипептидных миметиков эндогенных и экзогенных фармакологически активных соединений, предложена оригинальная стратегия конструирования малых пептидных молекул с заданной активностью. В результате был создан новый оригинальный препарат Ноопепт, сочетающий ноотропные, нейропротективные и анксиолитические свойства, внедренный в 2006 г. в медицинскую практику; антипсихотический препарат Дилепт, свободный от побочных эффектов известных нейролептиков, вызывающих экстрапирамидные расстройства и нарушения когнитивных функций, который проходит клинические исследования; препарат ГБ-115, оригинальный антагонист центральных холецистокининовых рецепторов с анксиолитической, антиаддиктивной и анальгезирующей активностью, находящийся на 2-й фазе клинических испытаний.

Выдвинутая в отделе химии гипотеза о пептидергическом механизме действия ряда известных лекарств нашла подтверждение при изучении синтезированных пептидных аналогов пирацетама. На основе этой гипотезы был открыт ранее неизвестный эндогенный нейропептид циклопролилглицин, участвующий в физиологической регуляции когнитивных функций и состояния тревоги. Открытие подтверждено публикациями зарубежных исследователей в научной прессе Европы и США. В отделе химии доказано, что цикло-пролилглицин является положительным

модулятором АМРА-рецепторов и имеет BDNF-ергический механизм действия. Новым импульсом для развития фармакологии стали созданные в отделе химии малые пептидные молекулы, воспроизводящие эффекты нейротрофических факторов. Они сконструированы на основе оригинальной гипотезы о ключевой роли центрального фрагмента бета-изгиба пептидной цепи в распознавании пептидного лиганда рецептором. Синтезированные пептиды перспективны для разработки средств лечения острых нарушений мозгового кровообращения, нейродегенеративных болезней, депрессий, сахарного диабета, онкологических заболеваний. Дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 находится на стадии доклинических исследований в качестве нейропротектора для восстановления постинсультного состояния. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 разрабатывается в качестве антидепрессанта с принципиально новым механизмом действия. Сформулирована и экспериментально подтверждена гипотеза о возможной дивергенции функций нейротрофинов с помощью миметиков их отдельных петлеобразных структур.

С использованием фармакофорной модели строения лигандов 18 кДа транслокаторного белка (TSPO) и метода молекулярного докинга была создана группа гетероциклических лигандов TSPO ряда 1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамидов с целью поиска в этом ряду соединений, обладающих анксиолитической активностью. По результатам исследований *in vitro* и *in vivo* в качестве наиболее перспективного соединения для дальнейшего развития в качестве быстродействующего анксиолитического препарата отобрано вещество с рабочим шифром ГМЛ-1.

Наиболее важные публикации Отдела

1. **T.A. Gudasheva**, T.A. Voronina, R.U. Ostrovskaya, **G.G. Rozantsev**, **N.I. Vasilevich**, S.S. Trofimov, E.V. Kravchenko., **A.P. Skoldinov**, S.B. Seredenin. Synthesis and anti-amnesic activity of a series of N-acylprolyl-containing dipeptides. // Eur.J.Med.Chem., 1996, V. 31, N2, p. 151-157.
2. **T.A. Gudasheva**, S.S. Boyko, V.Kh. Akparov, R.U. Ostrovskaya, **A.P. Skoldinov**, **G.G. Rozantsev**, T.A. Voronina, V.P. Zherdev, S.B. Seredenin. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. // FEBS Letters, 1996, v.391, p.149-152.
3. **T.A. Gudasheva**, S.S. Boyko, R.U. Ostrovskaya, T.A. Voronina, V.Kh. Akparov, S.S. Trofimov, **G.G. Rozantsev**, **A.P. Skoldinov**, V.P. Zherdev, S.B. Seredenin. The major metabolite of dipeptide piracetam analogue GVS-

- 111 in rat brain and its similarity to endogenous neuropeptide cyclo-L-prolylglycine. // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetics*. 1997, V 22, N3, p. 245-252.
4. **T.A. Gudasheva**, T.A. Voronina, R.U. Ostrovskaya, **N.I. Zaitseva**, N.A. Bondarenko, V.K. Briling, L.S. Asmakova, **G.G. Rozantsev**, S.B. Seredenin. Design of N-Acylprolyltyrosine Tripeptoid Analogs of Neurotensin as Potential Atypical Antipsychotic Agents. // *J. Med. Chem.*, 1998, V 41, p.284-290.
 5. **A.M. Likhoshesterov**, R. Gevald, R. Schindler. New method of synthesis of 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepines. // *Heterocycles*, 2008, V.175, №11, p.2713-2722
 6. **Т.А. Гудашева**, Антипова Т.А., Середенин С.Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов // Доклады Академии наук, 2010, Т. 434, №4, с. 1-4.
 7. **Т.А. Гудашева**, **А.В. Тарасюк**, **С.В. Помогайбо**, И.О. Логвинов, **П.Ю. Поварнина**, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // *Биоорганическая химия*, 2012, Т. 38, № 3, С. 280-290.
 8. **Т.А. Гудашева**, И.О. Логвинов, **Т.А. Антипова**, С.Б. Середенин. Дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 активировывает TRKB, ERK, AKT и способствует выживаемости нейронов in vitro // Доклады академии наук, 2013, Т. 451, №5, С. 577-580
 9. **G.V. Mokrov**, **O.A. Deeva**, **T.A. Gudasheva**, S.A. Yarkov, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin. Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamides // *Bioorg Med Chem*. 2015 V. 23, №13, P. 3368-3378.
 10. **Т.А. Гудашева**, И.О. Логвинов, **П.Ю. Поварнина**, **Т.А. Антипова**, С.Б. Середенин. Анализ зависимости антидепрессивного действия лигандов рецепторов TrkB от активации MAP-киназного пути // Доклады академии наук. 2015, Т. 460, № 3, С. 346–348.
 11. **Т.А. Гудашева** Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2015. № 9. С. 2012-2021.
 12. **T.A. Gudasheva**, **P.Yu. Povarnina**, T.A. Antipova, **Yu.N. Firsova**, M.A. Konstantinopolsky, S.B. Seredenin. Dimeric dipeptide mimetics of the nerve growth factor loop 4 and loop 1 activate TRKA with different patterns of intracellular signal transduction. // *Journal of Biomedical Science*. 2015. V. 22. P. 106. doi: 10.1186/s12929-015-0198-z

13. **T.A. Gudasheva, P. Povarnina, I.O. Logvinov, T.A. Antipova, S.B. Seredenin.** Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats // *Drug Design, Development and Therapy*. 2016. V. 10. P. 3545-3553.
14. **Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Антипова Т.А., Середенин С.Б.** Нейропептид циклопролилглицин увеличивает содержание мозгового нейротрофического фактора в нейрональных клетках// Доклады академии наук. 2016. Т.469. №4. С.492-495.
15. **Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, Н.М. Сазонова, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин.** Новый дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора селективно активирует MAPK-ERK сигнальный путь. Доклады академии наук // 2017. Т. 476, № 1. С. 108–112.

Публикации сотрудников Отдела за период 2015-2018 гг.

1. **G.V. Mokrov, O.A. Deeva, T.A. Gudasheva, S.A. Yarkov, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin.** Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 23. № 13. P. 3368-3378. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.04.049 (**Q-1, IF 2,9**)
2. **T.A. Gudasheva, P.Yu. Povarnina, T.A. Antipova, Yu.N. Firsova, M.A. Konstantinopolsky, S.B. Seredenin.** Dimeric dipeptide mimetics of the nerve growth factor Loop 4 and Loop 1 activate TRKA with different patterns of intracellular signal transduction. *Journal of Biomedical Science*. 2015. Vol. 22. P. 106. DOI: 10.1186/s12929-015-0198-z (**Q-1, IF 2,799**)
3. **Т.А. Гудашева** Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2015. № 9. С. 2012-2021. (**Q-3, IF 0,529**)
4. **С.Б. Середенин, Т.А. Гудашева.** Создание фармакологически активной малой молекулы, обладающей свойствами фактора роста нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115, № 6. С. 63-70. (**Q-4, IF 0,423**)
5. **E.V. Stelmashook, E.E. Genrikhs, S.V. Novikova, I.V. Barskov, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin, L.G. Khaspekov, N.K. Isaev.** Behavioral effect of dipeptide NGF mimetic GK-2 in an in vivo model of rat traumatic brain injury and its neuroprotective and regenerative properties

- in vitro. *International Journal of Neuroscience*. 2015. V.125, Issue 5. P. 375-379. doi:10.3109/00207454.2014.935376 (Q-3, IF 1,75)
6. **Т.А. Gudasheva, P. Povarnina, I.O. Logvinov, T.A. Antipova, S.B. Seredenin.** Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016. V. 10. P. 3545-3553 (Q-1, IF 2,822)
 7. **Т.А. Гудашева, К.Н. Колясникова, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин.** Нейропептид циклопролилглицин увеличивает содержание мозгового нейротрофического фактора в нейрональных клетках. *Доклады академии наук*. 2016. Т. 469, № 4. С. 492-495. (Q-2, IF 0,471)
 8. **Т.А. Гудашева, В.В. Григорьев, К.Н. Колясникова, В.Л. Замойский, С.Б. Середенин.** Нейропептид циклопролилглицин является эндогенным положительным модулятором АМРА-рецепторов. *Доклады академии наук*. 2016. Т. 471, № 1. С. 106-108. (Q-2, IF 0,471)
 9. **Т.А. Гудашева, П.Ю. Поварнина, С.Б. Середенин.** Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора предотвращает нарушение нейрогенеза у стрессированных мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016. Т. 162, № 10. С. 448-451. (Q-3, IF 0,456)
 10. **Т.А. Гудашева, К.Н. Колясникова, Е.А. Кузнецова, С.А. Литвинова, Н.Н. Золотов, Т.А. Воронина, Р.У. Островская, С.Б. Середенин.** Этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-L-пролина метаболизируется до цикло-L-пролилглицина, проявляя сходный спектр нейрорепродуктивной активности. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016. Т. 50, № 11. С. 3-8. (Q-3, IF 0,445)
 11. **Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, Н.М. Сазонова, С.В. Помогайбо, А.Н. Шумский, И.О. Логвинов, С.В. Николаев, П.Ю. Поварнина, М.А. Константинопольский, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин.** Дизайн, синтез и нейропротекторные эффекты димерного дипептидного миметика 3-й петли фактора роста нервов. *Биоорганическая химия*. 2017. Т. 43, № 3. С. 236–249. (Q-3, IF 0,690)
 12. **Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, Н.М. Сазонова, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин.** Новый дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора селективно активизирует MAPK-ERK сигнальный путь. *Доклады академии наук*. 2017. Т. 476, № 1. С. 108–112. (Q-2, IF 0,471)

13. **О.С. Григоркевич, Г.В. Мокров, А.С. Дябина**, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, Е.О. Ионова, С.А. Крыжановский, **Т.А. Гудашева**, А.Д. Дурнев. Дизайн, синтез и фармакологическая активность нового ингибитора матриксной металлопротеиназы-9. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018. Т. 52, № 1. С. 8-14. (**Q-3, IF 0,445**).
14. S.B. Seredenin, **P. Povarnina, T.A. Gudasheva** “Novel Small Molecule NGF-Like Therapeutic Agent”. In: *ADVANCES IN MEDICINE AND BIOLOGY. VOL. 126*. P. 201-218. Ed. Leon V. Berhardt. NY: Nova Science Publishers, Inc. 2018.
15. **Л.А. Жмуренко**, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, Л.Н. Неробкова, И.О. Гайдуков, **Г.В. Мокров, Т.А. Гудашева**. Синтез и противосудорожная активность производных оксимов 3- и 4-бензоилпиридинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018. Т. 52, № 1. С. 19-28. (**Q-3, IF 0,445**).
16. **T.A. Gudasheva, P.Yu. Povarnina**, Т.А. Antipova, **Yu.N. Firsova**, М.А. Konstantinopolsky, S.B. Seredenin. “Dimeric Dipeptide Mimetics of the Nerve Growth Factor Loop 4 and Loop 1 Activate TRKA with Different Patterns of Intracellular Signal Transduction”. In: *Top 10 Contributions on Biomedical Sciences: 2nd Edition*. P. 2-22. Publisher: Avid Science. 2018.

Результаты исследований представлялись на значимых международных мероприятиях, таких как

23 Национальная конференция по медицинской химии (XXIII National Meeting on Medicinal Chemistry and 9th Young Medicinal Chemists Symposium, 2015, Italy):

- **G.V. Mokrov, O.A. Deeva, T.A. Gudasheva**, S.A. Yarkov, М.А. Yarkova, S.B. Seredenin. Design, synthesis and anxiolytic activity of 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamides. XXIII National Meeting on Medicinal Chemistry and 9th Young Medicinal Chemists Symposium (XXIII NMMC & 9th NPCF) - September 6-9 2015, Salerno (Italy). P. 75.
- **O.A. Deeva, G.V. Mokrov**, S.A. Yarkov, М.А. Yarkova, **P.Y. Povarnina**, Т.А. Antipova, **T.A. Gudasheva**, S.B. Seredenin. Design and pharmacological profile of novel dipeptide TSPO receptor ligand. XXIII National Meeting on Medicinal Chemistry and 9th Young Medicinal

Chemists Symposium (XXIII NMMC & 9th NPCF) - September 6-9 2015, Salerno (Italy). P. 104.

34 Европейский пептидный симпозиум (34th European Peptide symposium, 2016, Germany)

- **P. Povarnina, A. Volkova, T. Gudasheva, S. Seredenin.** Therapeutic time window for the neuroprotective effects of NGF dipeptide mimetic when administrated after ischemic stroke. *Journal of Peptide Science.* – 2016. – V. 22, Issue 52. - P. 169.
- **O.A. Deeva, M. A. Yarkova, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin.** The mechanism of anxiolytic-like effect of GD-23, the dipeptide TSPO ligand. *Journal of Peptide Science.* – 2016. – V. 22, Issue 52. - P. 161.
- **K. Koliashnikova, T. Gudasheva, S. Seredenin.** Design and pharmacological activity of novel proline-containing dipeptide GZK-111. *Journal of Peptide Science.* – 2016. – V. 22, Issue 52. - P. 177.

24 Международный симпозиум по медицинской химии (XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, 2016, UK)

- **G. Mokrov, M. Yarkova, T. Gudasheva, S.B. Seredenin.** New 18 kDa translocator protein ligand GML-1 is promising as new fast anxiolytic. XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry. Manchester, UK, Aug.28 – Sept. 1, 2016. Book of Abstracts, p. 366. Poster P602.
- **A. Tarasiuk, T. Gudasheva, I. Logvinov, P. Povarnina, T. Antipova, S. Seredenin.** Structure-activity study in a series of analogues of dipeptide of brain derived neurotrophic factor. XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry. Manchester, UK, Aug.28 – Sept. 1, 2016. Book of abstracts, P. 122.

Международная конференция по медицине (ICM-2016, 2016, China):

- **O.A. Deeva, T.A. Gudasheva, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin.** Design, synthesis and pharmacological activity of dipeptide TSPO ligands. ICM-2016, Nanjing (China). 16-19 November. 2016. Conference Abstract Book. P. 417.

Объединенный научный форум Международная научная конференция по биоорганической химии «XII Чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова» и VIII Российский симпозиум «Белки и пептиды» (2017, Россия):

- **Т.А. Гудашева**, С.Б. Середенин. Возможность дивергенции функций белков на примере нейротрофинов. Научные труды объединенного научного форума Международная научная конференция по биоорганической химии «XII Чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова» и VIII Российский симпозиум «Белки и пептиды». 2017. С. 35.
- **А.В. Таллерова**, **Т.А. Гудашева**, С.Б. Середенин. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 – перспективный антидепрессант нового поколения. Научные труды объединенного научного форума Международная научная конференция по биоорганической химии «XII Чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова» и VIII Российский симпозиум «Белки и пептиды». 2017. С. 150.
- **К.Н. Колясникова**, **Т.А. Гудашева**, С.Б. Середенин. Замещенный глипролин ГЗК-111 – новый дипептид с анксиолитической и нейропротекторной активностями. Научные труды объединенного научного форума Международная научная конференция по биоорганической химии «XII Чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова» и VIII Российский симпозиум «Белки и пептиды». 2017. С. 151.
- **О.А. Деева**, М.А. Яркова, **Т.А. Гудашева**, С.Б. Середенин. Новый дипептидный лиганд TSPO: синтез и анксиолитическая активность. Научные труды объединенного научного форума Международная научная конференция по биоорганической химии «XII Чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова» и VIII Российский симпозиум «Белки и пептиды». 2017. С. 158.

3-я Российская конференции по медицинской химии с международным участием (3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry, 2017, Россия).

- **T.A. Gudasheva**, S.B. Seredenin. Neurotrophine tyrosinkinase receptor as a target for novel antidepressants development. 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry. Sept. 28 to Oct. 03, 2017. Kazan, Russia. Book of Abstracts. P. 62.
- **G.V. Mokrov**, **T.A. Gudasheva**, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin. GML 1 – 18 kDa translocator protein ligand – novel promising anxiolytic. 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry. Sept. 28 to Oct. 03, 2017. Kazan, Russia. Book of Abstracts. P. 114.
- **N.M. Sazonova**, **A.V. Tarasiuk**, T.A. Antipova, **T.A. Gudasheva**. Synthesis of diastereomers of the dimeric dipeptide mimetic of the nerve

growth factor GK-2 and study its neuroprotective activity *in vitro*. 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry. Sept. 28 to Oct. 03, 2017. Kazan, Russia. Book of Abstracts. P. 122.