

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,1-*b*][1,3,5]ТИАДИАЗИНА НА ЭФФЕКТЫ ЛЕВОДОПЫ В ТЕСТЕ ПОДВЕШИВАНИЯ ЗА ХВОСТ

Е. Ю. Бибик^{1,*}, И. А. Некраса¹, А. В. Деменко¹, К. А. Фролов^{1,2}, В. В. Доценко^{2,3},
С. Г. Кривоколыско^{1,2}, А. С. Старцева¹

¹ Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1а, г. Луганск, 91045, Украина

² Научно-исследовательская лаборатория «Химэкс»
государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования
«Луганский национальный университет им. Владимира Даля»,
кв. Молодежный, д. 20а, корп. 7, г. Луганск, 91034, Украина

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

Аннотация

Цель. Провести оценку влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост.

Материалы и методы. Отдельные производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина проявляют выраженную антидепрессантную и адаптогенную активность. Для исследования были отобраны вещества, показавшие наиболее выраженную антидепрессантную активность в тесте классического форсированного плавания по Порсольту. Для эксперимента нами было решено объединить две методики: оценка влияния соединений с антидепрессантной активностью на эффекты леводопы и тест подвешивания за хвост. В качестве препаратов сравнения выступали кофеин-бензоат натрия, амитриптилин и флуоксетин. Оценка влияния соединений на эффекты леводопы была нами выбрана для более детального анализа эффектов исследуемых веществ на дофаминергическую нейромедиаторную систему. Во время исследования фиксировались ректальная температура лабораторной крысы до и после подвешивания за хвост, суммарное время сохранения активности на протяжении 5 минут теста.

Результаты. Введение леводопы в дозировке 150 мг/кг приводит к снижению показателей ректальной температуры у крыс и уменьшению времени, в течение которого сохраняется физическая активность в тесте подвешивания за хвост. Леводоба в дозировке 500 мг/кг приводит к повышению температуры тела животных на 0,70 °С до и после теста и к более продолжительному сохранению их физической активности. У крыс наблюдается экзофтальм и полиурия.

Леводоба 150 мг/кг в сочетании с кофеин-бензоатом натрия не приводит к достоверному повышению температуры тела животного, пролонгирует сохранение физической активности во время теста на 69% в сравнении с контрольной группой. Амитриптилин в сочетании с леводобой 150 мг/кг вызывает у лабораторных крыс повышение температуры тела на 1,30 °С до теста и 1,85 °С после теста и пролонгирует сохранение физической активности. Леводоба 150 мг/кг и флуоксетин приводят к повышению температуры тела животных на 0,60 °С до и 0,55 °С после подвешивания за хвост. Общее время продолжительности активности демонстрирует тенденцию к увеличению.

TD-0348 проявляет антидепрессантную активность. В сравнении с контрольной группой время сохранения физической активности во время теста увеличивается на 32%. Повышение температуры тела животных на 1,15 °C до и 1,25 °C после теста указывает на активацию автономной нервной системы. Соединение TD-0470 в сочетании с леводопой 150 мг/кг демонстрирует увеличение ректальной температуры у лабораторных крыс на 0,4 °C до подвешивания за хвост и на 0,70 °C после теста. Физическая активность крыс пролонгируется в сравнении с группой леводопы 150 мг/кг. Соединение TD-0479 приводит к повышению температуры на 0,85 °C и 0,95 °C до и после теста, вызывает полиурию. Вещество TD-0164 не предоставляет достаточно данных о влиянии на обмен дофамина.

Заключение. Соединения TD-0348, TD-0470 и TD-0479 изменяют физиологические реакции, развивающиеся у лабораторных крыс в ответ на введение леводопы в дозе 150 мг/кг, и указывают на активацию автономной нервной системы (АНС). TD-0470 также обладает антидепрессантными свойствами. Результаты, полученные при введении вещества с лабораторным шифром TD-0164, не позволяют говорить о его влиянии на эффекты леводопы.

Ключевые слова: производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины, леводопы, подвешивание за хвост, амитриптилин, кофеин-бензоат натрия, флуоксетин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Старцева А.С. Особенности влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 65–77. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77>

Поступила 26.03.2020

Принята после доработки 16.04.2020

Опубликована 29.06.2020

IMPACT OF TETRAHYDROPYRIDO[2,1-B][1,3,5]THIADIAZINES ON L-DOPA EFFECTS IN THE TAIL SUSPENSION TEST

Elena Yu. Bibik^{1,*}, Ivan A. Nekrasa¹, Andrey V. Demenko¹, Konstantin A. Frolov^{1,2}, Viktor V. Dotsenko^{2,3}, Sergey G. Krivokolysko^{1,2}, Alyona S. Startseva¹

¹Lugansk State Medical University, 50-letiya Oborony Luganska kv., 1a, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, Ukraine

²ChemEx Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk National University, Molodezhnyy kv., 20a, korp. 7, Lugansk, 91034, Lugansk People's Republic, Ukraine

³Kuban State University, Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the impact of tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine derivatives on L-DOPA effects in the tail suspension test.

Materials and methods. Some tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazines exhibit a pronounced antidepressant and adaptogenic activity. We selected compounds that demonstrated the most potent antidepressant effect in the Porsolt's forced swim test. We chose to combine two approaches in the study: estimation of the antidepressant drug impact on levodopa effects and the tail suspension test. Caffeine sodium benzoate, amitriptyline and fluoxetine were chosen as the reference compounds. Studies of the 1,3,5-thiadiazine effects on levodopa activity were

undertaken to ground detailed downstream analyses of associated responses in the dopaminergic neurotransmitter system. We measured the rectal temperature in laboratory rats prior to and after tail suspension and the total active time during 5 min in the test.

Results. Administration of levodopa at a dose of 150 mg/kg led to a reduction in rectal temperature and the total time of physical activity in rats in the tail suspension test. The dosage of 500 mg/kg led to a temperature increase of 0.7°C prior to and after the stress and a longer maintenance of physical activity. Rats exhibited exophthalmos and polyuria.

Levodopa at a 150 mg/kg dosage in combination with caffeine sodium benzoate did not cause a significant increase in the body temperature and prolonged physical activity by 69% in the test vs. the control group. Amitriptyline in combination with levodopa at a dose of 150 mg/kg triggered a temperature increase of 1.3°C prior to and 1.85°C after tail suspension, thus leading to a prolonged physical activity. Levodopa at a dose of 150 mg/kg in combination with fluoxetine led to elevation of the body temperature by 0.6°C prior to and 0.55°C after the stress. The total active time exhibited a declining trend.

The substance TD-0348 reveals an antidepressant activity. Physical active time increased by 32% in the test vs. the control group. Temperature elevation by 1.15°C prior to and 1.25°C after the stress suggests activation of the autonomic nervous system. TD-0470 in combination with levodopa (150 mg/kg) led to a rectal temperature elevation by 0.4°C prior to and 0.7°C after tail suspension. Physical activity was prolonged compared to the levodopa-treated group (150 mg/kg). TD-0479 led to a temperature elevation by 0.85°C prior to and 0.95°C after the stress and caused polyuria. Treatment with TD-0164 did not provide sufficient data to suggest an impact on dopamine metabolism.

Conclusions. The compounds TD-0348, TD-0470 and TD-0479 affect physiological processes in experimental rats in response to treatment with L-DOPA at a dose of 150 mg/kg, which suggests the autonomic nervous system (ANS) activation. TD-0470 exhibits antidepressant properties. Treatment with TD-0164 does not provide sufficient data to evaluate its dopamine-related effects.

Keywords: tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazines, levodopa, tail suspension test, amitriptyline, caffeine sodium benzoate, fluoxetine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Startseva A.S. Impact of Tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazines on L-DOPA Effects in the Tail Suspension Test. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 65–77. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77>

Submitted 26.03.2020

Revised 16.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

В настоящее время депрессия является наиболее часто встречающимся психическим заболеванием, при котором снижается трудоспособность, возникает двигательная заторможенность, нарушение мышления, снижение настроения. Нередко депрессия сопровождается сниженной самооценкой, потерей жизненной мотивации, интереса к привычной деятельности [1].

По данным различных авторов, заболеваемость аффективными расстройствами составляет от 0,2 до 14,1% среди населения [2–4]. При этом женщины в 2 раза сильнее подвержены депрессии, чем мужчины [2]. К странам с наи-

большей распространенностью депрессивных расстройств относятся Венгрия, Исландия, Швеция, Украина, Россия. Китай лидирует по общему числу лиц с данным расстройством, где насчитывается более 54 миллионов больных.

Поиск новых фармакодинамических эффектов производных 1,3,5-тиадиазина продиктован высокой биологической активностью на фоне низкой их токсичности, выявлением противоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и многих других видов активности [5, 6]. Отдельные соединения данной группы веществ показали высокую аналептическую активность на модели «тиопенталового наркоза». При этом их эффект превышал таковой у кофеин-бензоата

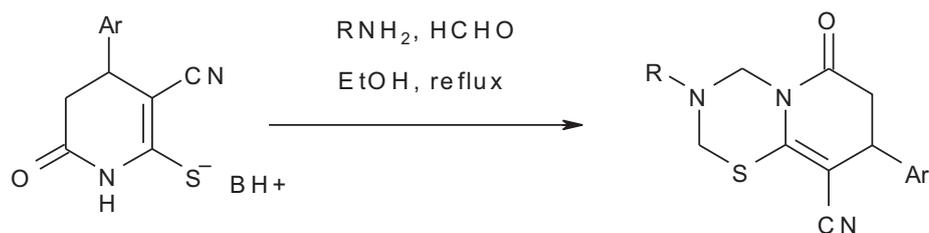


Рис. В = N-метилморфолин; Ar = 4-(2-ClC₆H₄CH₂O)C₆H₄, R = 2-EtOC₆H₄ (TD-0164); 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-Me-3-ClC₆H₃ (TD-0348); 2-MeOC₆H₄, 2-EtC₆H₄ (TD-0470); 4-MeOC₆H₄, cyclohexyl (TD-0479).
Fig. B = N-methylmorpholine; Ar = 4-(2-ClC₆H₄CH₂O)C₆H₄, R = 2-EtOC₆H₄ (TD-0164); 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-Me-3-ClC₆H₃ (TD-0348); 2-MeOC₆H₄, 2-EtC₆H₄ (TD-0470); 4-MeOC₆H₄, cyclohexyl (TD-0479)

натрия в несколько раз [7]. Во время проведения оценки наличия антидепрессантного эффекта среди производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина на модели форсированного плавания по Порсольту были выявлены соединения, обладающие активностью, превосходящей таковую у amitриптилина на 132,6%. У соединений TD-0479 и TD-0348 была установлена наиболее выраженная антидепрессантная активность [5]. Скрининг данных соединений на предмет наличия адаптогенной активности показал высокие результаты, превосходившие таковые у тиотриазолина, тиоцетама, растительного адаптогена женьшеня [8]. Данные наблюдения послужили поводом для дальнейших, более детальных, исследований активности тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина.

Цель исследования: провести оценку влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост.

Материалы и методы

Для исследования было отобрано 4 соединения с лабораторными шифрами TD-0164, TD-0348, TD-0470 и TD-0479 из группы 3-R-8-арил-6-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-2Н,6Н-пиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазин-9-карбонитрилов, синтезированных нами по некатализируемой реакции Манниха замещенных тетрагидропиридин-2-тиолатов N-метилморфолина с первичными аминами и избытком формальдегида (рис.) [9].

Данные вещества показали наиболее выраженную аналептическую активность в предшествующем исследовании на модели «тиопенталового наркоза» и теста поведенческого отчаяния [5, 7].

Оценка влияния соединений на эффекты леводопы была выбрана для более детального анализа эффектов исследуемых веществ, опосредованных дофаминергическим механизмом. Для экспериментального исследования были объединены две методики: оценка влияния со-

единений с антидепрессантной активностью на эффекты леводопы и тест подвешивания за хвост как критерий оценки двигательной активности.

По имеющимся литературным данным [10], при введении крысам леводопы в дозах 100–200 мг/кг внутрибрюшинно наблюдается гипотермия и уменьшение периода времени, в течение которого сохраняется физическая активность. В дозе 500 мг/кг леводопа вызывает возбуждение, агрессивность, усиление двигательной активности, повышение температуры тела. Введение леводопы сопровождается также рядом симптомов, свидетельствующих о возбуждении автономной нервной системы — пилоэрекция, увеличением саливации, гиперпноэ, экзофтальмом, увеличением мочеотделения и др. При введении антидепрессантов, влияющих на дофаминергическую нейромедиаторную систему, леводопа в дозах 100–200 мг/кг оказывает такое же действие, которое наблюдается при введении ее в дозе 500 мг/кг, т.е. отмечается усиление стимулирующего действия леводопы.

Тест подвешивания за хвост имеет общую теоретическую базу и поведенческий аспект с тестом вынужденного плавания. В тесте подвешивания крыс за хвост с помощью клейкой ленты животное прикрепляется к горизонтальному стержню так, чтобы оно не касалось мордочкой поверхности лабораторного стола. Сначала подвешенные животные активно двигаются, а затем все чаще становятся неподвижными, т.е. у грызунов отмечается иммобилизация. Антидепрессанты уменьшают продолжительность эпизодов неподвижности [11].

Исследование проводилось на 80 белых беспородных половозрелых крысах в возрасте 5 месяцев, обоих полов, массой 230–270 г, в весенне-летний период в сертифицированной фармакологической лаборатории государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский уни-

верситет им. Святителя Луки» (ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»).

Все животные были распределены методом случайных чисел на 10 групп по 8 особей в каждой группе:

1-я группа животных получала перед проведением исследования дистиллированную воду;

2-я группа получала леводопу в дозировке 150 мг/кг;

3-я группа лабораторных крыс получала леводопу в дозировке 500 мг/кг;

4-й группе вводился психостимулятор кофеин-бензоат натрия в дозе 5 мг/кг;

5-й группе лабораторных животных вводился трициклический антидепрессант амитриптилин в дозировке 5 мг/кг;

6-я группа получала ингибитор обратного нейронального захвата серотонина флуоксетин в дозировке 5 мг/кг;

7–10-я группы получали исследуемые оригинальные производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина TD-0164, TD-0470, TD-0348 и TD-0479 соответственно, каждое в дозировке 5 мг/кг.

Животные были взвешены для уточнения дозировки применяемых активных веществ. Сравнение веса животных в сформированных группах по указанной ниже методике показало отсутствие достоверных отличий между группами по данному признаку.

Все препараты сравнения и исследуемые вещества вводились лабораторным крысам в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг. За 90 минут до проведения теста подвешивания за хвост препараты сравнения и исследуемые производные 1,3,5-тиадиазина вводились *per os* из расчета 5 мг/кг. За 60 минут до проведения теста подвешивания за хвост животные получали леводопу в дозе 150 мг/кг. Непосредственно перед тестом проводилось измерение ректальной температуры. После этого животное подвешивалось за хвост на 5 минут. По окончании теста измерение температуры повторялось.

Во время исследования фиксировались ректальная температура лабораторной крысы до и после подвешивания за хвост, суммарное время сохранения активности на протяжении 5 минут теста.

Статистический анализ полученных результатов производился в программе Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). При анализе полученных

результатов наблюдалось отсутствие нормальности распределения. Достоверность отличий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна — Уитни. Отличия были статистически значимы при значении $p \leq 0,05$. В прилагаемых таблицах приведены срединные значения, величины, характеризующие нижний и верхний квартиль, а также достоверность отличий.

Результаты и обсуждение

Полученные нами результаты представили возможность оценить влияние исследуемых соединений на эффекты леводопы (табл. 1–3).

Лабораторные крысы контрольной группы демонстрируют повышение температуры тела на 0,35 °C после проведения теста подвешивания за хвост (табл. 2). Их средняя суммарная продолжительность сохранения активности составляет порядка 2 мин 1 с (табл. 3). У животных не наблюдаются признаки активации автономной нервной системы (АНС) в виде экзофтальма или полиурии.

Введение леводопы в дозировке 150 мг/кг приводит к снижению показателей ректальной температуры в сравнении с контрольной группой на 0,60 °C до и 0,55 °C после подвешивания за хвост (табл. 1 и 2), также вызывает уменьшение периода времени, на протяжении которого сохранялась физическая активность, на 15% в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Леводопы в дозировке 500 мг/кг приводит как к повышению температуры тела животных на 0,85 °C до и 0,70 °C после подвешивания за хвост (табл. 1, 2), так и к увеличению периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность, на 24% в сравнении с контрольной группой (табл. 3). У крыс наблюдается экзофтальм и полиурия.

Леводопы в дозе 150 мг/кг в сочетании с кофеин-бензоатом натрия 5 мг/кг не приводит к достоверному повышению или снижению температуры тела животного как до, так и после теста (табл. 1, 2). Лабораторные крысы демонстрируют выраженное увеличение периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность, превосходя по аналогичному показателю контрольную группу на 69% (табл. 3). Таким образом, отмечается психостимулирующее действие кофеин-бензоата натрия без каких-либо признаков прямого или косвенного воздействия этого препарата на эффекты леводопы, оказывающей непосредственное влияние на дофаминергическую нейромедиаторную систему лабораторных крыс.

Таблица 1. Ректальная температура (°C) до подвешивания за хвост
Table 1. Rectal temperature prior to tail suspension, °C

| Группа | Медиана | Нижний квартиль | Верхний квартиль | p ₁ | p ₂ | p ₃ | p ₄ | p ₅ | p ₆ |
|--|---------|-----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Контроль | 37,70 | 37,60 | 37,90 | - | 0,011 | 0,025 | 0,183 | 0,013 | 0,025 |
| Леводопа в дозе 150 мг/кг | 37,10 | 36,50 | 37,35 | 0,011 | - | 0,041 | 0,220 | 0,041 | 0,025 |
| Леводопа в дозе 500 мг/кг | 38,55 | 38,40 | 38,65 | 0,025 | 0,041 | - | 0,077 | 0,013 | 0,011 |
| Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 37,60 | 37,10 | 37,95 | 0,183 | 0,220 | 0,077 | - | 0,183 | 0,220 |
| Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 39,00 | 38,55 | 39,15 | 0,013 | 0,041 | 0,013 | 0,183 | - | 0,013 |
| Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,30 | 38,15 | 38,35 | 0,025 | 0,025 | 0,011 | 0,220 | 0,013 | - |
| TD-0164 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 37,85 | 37,70 | 38,05 | 0,183 | 0,011 | 0,011 | 0,183 | 0,025 | 0,011 |
| TD-0470 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,10 | 37,90 | 38,25 | 0,041 | 0,013 | 0,013 | 0,077 | 0,077 | 0,220 |
| TD-0348 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,85 | 38,70 | 38,90 | 0,041 | 0,013 | 0,130 | 0,013 | 0,723 | 0,013 |
| TD-0479 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,65 | 38,45 | 38,70 | 0,041 | 0,013 | 0,077 | 0,077 | 0,288 | 0,077 |

Примечание: p₁ — p-критерий в сравнении с контрольной группой; p₂ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₃ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 500 мг/кг; p₄ — p-критерий в сравнении с группой Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₅ — p-критерий в сравнении с группой Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₆ — p-критерий в сравнении с группой Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг.

Note: p-values correspond to differences with: p₁ — the control group; p₂ — L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₃ — L-DOPA treatment, 500 mg/kg; p₄ — caffeine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₅ — amitriptyline+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₆ — fluoxetine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg.

Таблица 2. Ректальная температура (°C) после подвешивания за хвост
Table 2. Rectal temperature after tail suspension, °C

| Группа | Медиана | Нижний квартиль | Верхний квартиль | p ₁ | p ₂ | p ₃ | p ₄ | p ₅ | p ₆ |
|--|---------|-----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Контроль | 38,05 | 37,90 | 38,30 | - | 0,013 | 0,023 | 0,077 | 0,041 | 0,023 |
| Леводопа в дозе 150 мг/кг | 37,50 | 37,30 | 37,60 | 0,013 | - | 0,023 | 0,683 | 0,023 | 0,013 |
| Леводопа в дозе 500 мг/кг | 38,75 | 38,60 | 38,90 | 0,023 | 0,023 | - | 0,288 | 0,041 | 0,023 |
| Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,85 | 38,60 | 39,10 | 0,077 | 0,683 | 0,288 | - | 0,683 | 0,288 |
| Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 39,90 | 39,70 | 39,95 | 0,041 | 0,023 | 0,041 | 0,683 | - | 0,011 |
| Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,60 | 38,40 | 38,80 | 0,023 | 0,013 | 0,023 | 0,288 | 0,011 | - |
| TD-0164 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,35 | 38,15 | 38,50 | 0,041 | 0,013 | 0,023 | 0,288 | 0,013 | 0,077 |
| TD-0470 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,75 | 38,65 | 38,85 | 0,041 | 0,013 | 0,683 | 0,723 | 0,013 | 0,288 |
| TD-0348 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 39,30 | 39,20 | 39,35 | 0,041 | 0,013 | 0,013 | 0,023 | 0,013 | 0,013 |
| TD-0479 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 38,90 | 38,90 | 39,10 | 0,041 | 0,013 | 0,130 | 0,288 | 0,013 | 0,077 |

Примечание: p₁ — p-критерий в сравнении с контрольной группой; p₂ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₃ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 500 мг/кг; p₄ — p-критерий в сравнении с группой Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₅ — p-критерий в сравнении с группой Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₆ — p-критерий в сравнении с группой Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг.

Note: p-values correspond to differences with: p₁ — the control group; p₂ — L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₃ — L-DOPA treatment, 500 mg/kg; p₄ — caffeine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₅ — amitriptyline+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₆ — fluoxetine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg.

Таблица 3. Суммарная продолжительность физической активности (мин) на протяжении 5 мин теста подвешивания за хвост

Table 3. Total time of physical activity during 5 min of tail suspension, min

| Группа | Медиана | Нижний квартиль | Верхний квартиль | p_1 | p_2 | p_3 | p_4 | p_5 | p_6 |
|--|---------|-----------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Контроль | 02:03 | 01:59 | 02:04 | - | 0,041 | 0,023 | 0,077 | 0,013 | 0,023 |
| Леводопа в дозе 150 мг/кг | 01:45 | 01:35 | 01:56 | 0,041 | - | 0,013 | 0,077 | 0,041 | 0,013 |
| Леводопа в дозе 500 мг/кг | 02:31 | 02:25 | 02:38 | 0,023 | 0,013 | - | 0,723 | 0,013 | 0,023 |
| Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 03:30 | 03:14 | 03:50 | 0,077 | 0,077 | 0,723 | - | 0,449 | 0,723 |
| Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 03:25 | 02:54 | 03:41 | 0,013 | 0,041 | 0,013 | 0,023 | - | 0,023 |
| Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 02:07 | 01:41 | 02:30 | 0,023 | 0,013 | 0,023 | 0,723 | 0,449 | - |
| TD-0164 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 02:15 | 02:10 | 02:25 | 0,288 | 0,013 | 0,077 | 0,013 | 0,013 | 0,723 |
| TD-0470 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 01:52 | 01:50 | 02:08 | 0,449 | 0,723 | 0,013 | 0,013 | 0,013 | 0,723 |
| TD-0348 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 02:44 | 02:40 | 02:51 | 0,013 | 0,013 | 0,077 | 0,013 | 0,077 | 0,013 |
| TD-0479 + Леводопа в дозе 150 мг/кг | 01:54 | 01:49 | 02:20 | 0,723 | 0,723 | 0,077 | 0,013 | 0,013 | 0,449 |

Примечание: p_1 — p -критерий в сравнении с контрольной группой; p_2 — p -критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 150 мг/кг; p_3 — p -критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 500 мг/кг; p_4 — p -критерий в сравнении с группой Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p_5 — p -критерий в сравнении с группой Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p_6 — p -критерий в сравнении с группой Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг.

Note: p -values correspond to differences with: p_1 — the control group; p_2 — L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p_3 — L-DOPA treatment, 500 mg/kg; p_4 — caffeine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p_5 — amitriptyline+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p_6 — fluoxetine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg.

Трициклический антидепрессант амитриптилин в дозе 5 мг/кг в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг вызывает у лабораторных крыс достоверное повышение температуры тела на 1,30 °C до теста и на 1,85 °C после (табл. 1, 2). Зафиксировано увеличение периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность, на 62% в сравнении с контрольной группой (табл. 3). У крыс присутствуют выраженные экзофтальм и полиурия. Амитриптилин, являясь неселективным ингибитором обратного нейронального захвата серотонина, в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг вызывает нарушение функции автономной нервной системы более выраженное, чем леводопа в дозировке 500 мг/кг. Это свидетельствует о существенном влиянии антидепрессанта на эффекты леводопы, способной изменять активность дофаминергической нейромедиаторной системы.

Леводопа в дозе 150 мг/кг в сочетании с флуоксетином 5 мг/кг приводит к повышению показателей ректальной температуры у крыс на 0,60 °C до и 0,55 °C после подвешивания за хвост (табл. 1, 2), отмечается полиурия. Продолжительность сохранения активности у лабораторных крыс демонстрирует тенденцию к увеличению в сравнении с группой леводопы в дозе

150 мг/кг (табл. 3). Таким образом, можно говорить об активации АНС при введении флуоксетина в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг.

TD-0348 в дозе 5 мг/кг в комбинации с леводопой в дозе 150 мг/кг вызывает как снижение показателей, определяющих состояние отчаяния, приводя к повышению показателей активности на 32% в сравнении с контрольной группой (табл. 3), так и активацию автономной нервной системы, что проявляется в виде повышения температуры тела на 1,15 °C до и 1,25 °C после теста (табл. 1, 2). Однако ни полиурия, ни экзофтальм у подопытных животных не наблюдаются. Можно говорить о том, что TD-0348 незначительно изменяет эффекты леводопы, при этом повышая физическую активность животных без побочных эффектов, свойственных амитриптилину.

Исследуемое соединение TD-0470 демонстрирует увеличение ректальной температуры у лабораторных крыс на 0,40 °C до подвешивания за хвост и на 0,70 °C после в сравнении с контрольной группой на фоне введения леводопы в дозе 150 мг/кг (табл. 1, 2). Введение исследуемого образца сопровождается тенденцией к росту суммарной продолжительности сохранения

активности в сравнении с группой леводопы в дозе 150 мг/кг (табл. 3), но не достигает показателей у контрольных животных и крыс, получавших леводопу в дозе 500 мг/кг. Таким образом, можно говорить о незначительном влиянии TD-0470 на эффекты леводопы и те физиологические реакции, которые развиваются в ответ на ее введение лабораторным крысам в дозировке 150 мг/кг.

TD-0479 в дозе 5 мг/кг в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг приводит к повышению температуры на 0,85 °C и 0,95 °C до и после теста (табл. 1, 2) соответственно. У животных зарегистрирована полиурия. При этом исследуемое вещество демонстрирует тенденцию к некоторому увеличению периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность лабораторных животных на протяжении 5 минут теста подвешивания за хвост (табл. 3). Исследуемое вещество TD-0479 влияет на активность АНС и изменяет характер физиологических реакций у лабораторных крыс после введения леводопы в дозировке 150 мг/кг, но не достигает показателей амитриптилина. Таким образом, TD-0479 способно оказывать сходные с амитриптилином эффекты, хотя и в несколько меньшей степени, при менее выраженных, но все-таки присутствующих побочных эффектах в виде полиурии.

Соединение TD-0164 при использовании вместе с леводопой в дозе 150 мг/кг приводит к росту показателей ректальной температуры до подвешивания за хвост и увеличение периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность, в сравнении с контрольной группой (табл. 3). Наблюдается достоверное повышение температуры на 0,30 °C после теста в сравнении с контрольной группой (табл. 1, 2) и повышение выделения мочи. Таким образом, нельзя достоверно судить о влиянии данного исследуемого образца на эффекты леводопы. По всей видимости, наблюдаемые изменения показателей ректальной температуры и физической активности обусловлены эффектами TD-0164, не связанными с воздействием на автономную нервную систему и обмен дофамина в частности.

Среди всех исследуемых соединений наибольшее влияние на показатели ректальной температуры как до, так и после проведения 5-минутного теста подвешивания за хвост и продолжительность физической активности оказывает соединение с лабораторным шифром TD-0348. Следует отметить, что все показатели по этому веществу достоверны и не вызывают сомнений. Аналогичные свойства у соединений TD-0470 и TD-0479 также присутствуют, хотя и в несколько меньшей степени. При этом показатели темпе-

ратуры тела у лабораторных крыс, получавших эти вещества, изменяются достоверно, тогда как продолжительность периода сохранения физической активности демонстрирует только тенденцию к увеличению. Показатели ректальной температуры и физической активности у лабораторных крыс, получавших соединение TD-0164, не достигают уровня остальных исследуемых веществ. К тому же они демонстрируют всего лишь некоторую тенденцию к изменению в сравнении с группой животных, получавшей только леводопу в дозе 150 мг/кг.

Заключение

Исследуемое вещество TD-0348 увеличивает период физической активности в тесте подвешивания за хвост, что указывает на его антидепрессантные свойства. Оно способно изменять физиологические реакции, развивающиеся у лабораторных крыс в ответ на введение леводопы в дозе 150 мг/кг, приближая их показатели к таковым в группе леводопы в дозе 500 мг/кг, что может быть косвенным показателем активации дофаминергической системы.

Соединения TD-0470 и TD-0479 изменяют физиологические реакции, развивающиеся у лабораторных крыс в ответ на введение леводопы в дозе 150 мг/кг, и повышают активность АНС, что в сумме может быть косвенным показателем активации дофаминергической системы. Оба исследуемых вещества также обладают антидепрессантными свойствами.

Результаты, полученные при введении вещества с лабораторным шифром TD-0164, не позволяют говорить о его влиянии на эффекты леводопы или косвенное изменение активности АНС и дофаминергической системы мозга.

Соответствие принципам этики

Содержание и уход за животными осуществлялись в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и соблюдении норм Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях. Проведение исследования одобрено комиссией по биоэтике государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки», Министерства здраво-

охранения Луганской Народной Республики (Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г), протокол № 35 от 11.02.2020 г.

Compliance with the principles of ethics

Animal care and keeping were carried out in accordance with Article 11 of the WMA Declaration of Helsinki, the CIOMS International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708n "On Approval of the Laboratory Practice Rules" dated August 23, 2010, and in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate

Animals used as subjects for experimental and other scientific purposes. Research was approved by the Commission for Bioethics of Lugansk State Medical University, the Ministry of Health of the Lugansk People's Republic (50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk), protocol No. 35 dated 02.11.2020.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Список литературы

1. Молчанова И.В., Скворцов В.В., Индиченко М.А., Зотова А.В., Луговкина А.А. Депрессивные состояния. *Медицинская сестра*. 2018; 20(3): 51–56. DOI: 10.29296/25879979-2018-03-13
2. Герасимчук М.Ю. Хронобиологические аспекты депрессии. *Клиническая геронтология*. 2016; 22(3–4): 61–64.
3. Розанов В.А. Периферические биологические факторы и биомаркеры суицида. *Суицидология*. 2018; 9 (1(30)): 3–22.
4. Мазур А.А. Депрессия в практике семейного врача. *Семейная медицина*. 2012; 5: 057.
5. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 21–28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
6. Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Химико-фармацевтический журнал*; 2017. 51 (8); 16–19.
7. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2, 1-b][1, 3, 5] thiazine derivatives. *Research result. Pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3 (4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
8. Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Ярошевская О.Г., Деменко А.В., Девдера А.В., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Поиск новых анальгетических средств в ряду производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2016; 5 (226): 135–140.
9. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,Se,N-содержащих гетероциклов. *Известия академии наук. Серия химическая*. 2019; 4: 691–707. DOI: 10.1007/s11172-019-2476-5
10. Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьев В.М. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на ефекти малих доз І-3,4-діоксифеніланіну. *Проблеми екології і медицини*. 2013; 17 (1–2): 74–77.
11. Гарибова Т. Л., Крайнева В. А., Воронина Т. А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 3: 15–19.

References

1. Molchanova I.V., Skvortsov V.V., Indichenko M.A., Zotova A.V., Lugovkina A.A. Assessment of the readiness of nurses to use the human caring theory in practice. *Meditsinskaya Sestra*. 2018; 20 (3): 51–56 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29296/25879979-2018-03-13
2. Gerasimchuk M.Yu. Depression: a focus on chronobiology. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2016; 22(3–4): 61–64 (In Russ., English abstract).
3. Rozanov V.A. Peripheral biological factors and biomarkers of suicide. *Suitsidologiya*. 2018; 9 (1(30)): 3–22 (In Russ., English abstract).
4. Mazur O. Depression in general practice. *Semeinaya Meditsina*. 2012; 5: 057 (In Russ., English abstract).
5. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiazine derivatives. *Bulletin of Siberian*

- Medicine. 2019; 18 (3): 21–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21–28
6. Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Dotsenko V.V. Search for Anti-Inflammatory Agents in the Tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]-Thiadiazine Series. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017; 51 (8): 648–651. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
 7. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2, 1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Research result. Pharmacology and clinical pharmacology*. 2017: 3 (4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
 8. Bibik E.Yu., Frolov K.A., Yaroshevskaya O.G., Demenko A.V., Devdera A.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. The search for new analgesics in the series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Nauchnye vedomosti. Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2016; 5 (226): 135–140 (In Russ., English abstract).
 9. Dotsenko V.V., Frolov K.A., Khrustaleva A.N., Krivokolysko S.G., Bibik E.Yu., Chigorina E.A. New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N-, and Se,N-heterocycles. *Russian Chemical Bulletin*. 2019; 68 (4): 691–707. DOI: 10.1007/s11172-019-2476-5
 10. Lutsenko R.V., Sydorenko A.H., Bobryyov V.M. An influence of an ether and amides of 2-oksoindolin 3-glycolic acid on the effects of small doses l-3,4-dioksifenalanine. *Problemy Ekologii ta Medytsyny*. 2013; 17 (1–2): 77–80.
 11. Garibova T.L., Kraineva V.A., Voronina T.A. Animal models of depression. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2017; 3: 15–19 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Бибик Е.Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии; создание моделей.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов, лабораторных образцов, измерительных приборов, вычислительных ресурсов для анализа.

Некраса И.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии; создание моделей.

Деменко А.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Фролов К.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для анализа.

Доценко В.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для анализа.

Кривоколыско С.Г.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для анализа.

Старцева А.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение эксперимента.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Bibik E.Yu.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Development of methodology — development and design of methodology; model statement.

Resource support — provision of materials, laboratory samples, measuring equipment, computational resources for the purposes of research.

Nekrasa I.A.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — experimental work, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Development of methodology — development and design of methodology; model statement.

Demenko A.V.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Conducting statistical analysis — application of mathematical and statistical techniques for data analysis and synthesis.

Frolov K.A.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of data for analysis.

Dotsenko V.V.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of data for analysis.

Krivokolysko S.G.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of data for analysis.

Startseva A.S.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — experimental work.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Бибик Елена Юрьевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Контактная информация: e-mail: helen_bibik@mail.ru; тел.: +380997113371;

кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, 91045, г. Луганск, Украина.

Некраса Иван Анатольевич — ассистент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0001-9980-126X>

Деменко Андрей Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-0323-1686>

Фролов Константин Александрович — кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; ведущий научный сотрудник кафедры химии и инновационных химических технологий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Elena Yu. Bibik* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Contact information: e-mail: helen_bibik@mail.ru; tel.: +380997113371;

50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, Ukraine.

Ivan A. Nekrasa — Research Assistant, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9980-126X>

Andrey V. Demenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0323-1686>

Konstantin A. Frolov — Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University; Leading Researcher, Department of Chemistry and Chemical Innovation Technologies, ChemEx Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk National University.

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Доценко Виктор Викторович — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии и технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный университет»; ведущий научный сотрудник кафедры химии и инновационных химических технологий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; заведующий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Старцева Алена Сергеевна — студентка VI курса I медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-0564-9031>

Viktor V. Dotsenko — Dr. Sci. (Chem.), Prof., Head of the Department of Organic Chemistry and Technologies, Kuban State University; Leading Researcher, Department of Chemistry and Chemical Innovation Technologies, ChemEx Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk National University.

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Sergey G. Krivokolysko — Dr. Sci. (Chem.), Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University; Head of the ChemEx Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk National University.

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Alyona S. Startseva — Graduate Student (6th year, General Medicine), I Faculty of Medicine, Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0564-9031>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author