

Доклиническое изучение тимоаналептического эффекта фурилированных дигидропиридин-2-тиолов производных альфа-цианотиоацетамида в тесте галоперидоловой катаlepsии

В.С. Суббота¹, Е.Ю. Бибик¹, С.Г. Кривоколыско^{1,2}

¹ Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России
291045, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, 1г

² Луганский государственный университет им. Владимира Даля
291034, г. Луганск, кв-л Молодежный, 20а

Резюме

На протяжении последних десятилетий отмечается стойкий рост заболеваемости депрессивными расстройствами. Современные антидепрессанты в своем большинстве являются препаратами с высокой частотой возникновения побочных явлений и межлекарственных взаимодействий. Цель исследования – изучение тимоаналептического эффекта новых веществ ряда замещенных фурилированных азотсодержащих гетероциклических производных альфа-цианотиоацетамида в тесте индуцированной галоперидолом катаlepsии. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 110 животных, распределенных на 11 групп: контрольная, две группы сравнения (препараты сравнения – амитриптилин и флуоксетин), восемь опытных групп (соответственно восьми опытным образцам). В тесте индуцированной галоперидолом катаlepsии изучена эффективность фурилированных дигидропиридин-2-тиолов с шифрами d02-20, CV-103, AZ-381, AZ-127, d02-26, CV-133, AZ-618, AZ-128, которые уже показали тимоаналептические свойства в тестах подвешивания за хвост и вынужденного плавания, а также анксиолитические свойства в тесте темно-светлой камеры. **Результаты и их обсуждение.** Флуоксетин эффективнее устранял катаlepsогенное действие типичного нейролептика галоперидола, нежели амитриптилин. Абсолютные лидеры по тимоаналептическим свойствам в условиях данной методики – соединения AZ-127 и AZ-128 ($p < 0,01$ относительно показателей амитриптилина и флуоксетина в каждой временной точке). Высокую активность также показал образец d02-20, превысив эффективность амитриптилина ($p < 0,01$ относительно показателей амитриптилина в каждой временной точке). **Заключение.** Выявлена высокая антидепрессантная активность производных альфа-цианотиоацетамида AZ-127, AZ-128, d02-20d02-26.

Ключевые слова: антидепрессант, тимоаналептические свойства, альфа-цианотиоацетамид, дигидропиридин-2-тиол, галоперидол, катаlepsия, доклиническое исследование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке НИР в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиоамидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (шифр «FREE-2023-0002») и Минздрава России по теме «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических производных цианотиоацетамида отечественного производства» (шифр «ZUNP-2024-0002»).

Автор для переписки. Суббота В.С., e-mail: projorik56@gmail.com

Для цитирования. Суббота В.С., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Доклиническое изучение тимоаналептического эффекта фурилированных дигидропиридин-2-тиолов производных альфа-цианотиоацетамида в тесте галоперидоловой катаlepsии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):124–131. doi: 10.18699/SSMJ20250213

Preclinical study of the thymoanaleptic effect of furylated dihydropyridine-2-thiol derivatives of alpha-cyanothioacetamide in a haloperidol catalepsis test

V.S. Subbota¹, E.Yu. Bibik¹, S.G. Krivokolysko^{1,2}

¹ Saint Luka Lugansk State Medical University of Minzdrav of Russia
291045, Lugansk, 50-letiya oborony Luganska qtr., 1g

² Lugansk Vladimir Dal State University
291034, Lugansk, Molodezhny qtr., 20a

Abstract

Over the past decades, there has been a steady increase in the incidence of depressive disorders. Modern antidepressants predominantly are drugs with a high incidence of side effects and drug interactions. The aim of the study is to investigate the thymoanaleptic effect of new substances of the substituted furylated nitrogen-containing heterocyclic derivatives of alpha-cyanothioacetamide in the haloperidol-induced catalepsy test. **Material and methods.** The experiments were performed on 110 animals divided into 11 groups: a control group, two comparison groups (comparison drugs – amitriptyline and fluoxetine), eight experimental groups (respectively, eight experimental samples). In the haloperidol-induced catalepsy test, the effectiveness of furylated dihydropyridine-2-thiols with codes d02-20, CV-103, AZ-381, AZ-127, d02-26, CV-133, AZ-618, AZ-128, which have already shown thymoanaleptic properties in the tail suspension and forced swimming tests, as well as anxiolytic properties in the dark-light chamber test, was studied. **Results and discussion.** Fluoxetine was more effective in eliminating the cataleptogenic effect of the typical neuroleptic haloperidol than amitriptyline. The absolute leaders in terms of thymoanaleptic properties under this technique are AZ-127 and AZ-128 compounds ($p < 0.01$ relative to amitriptyline and fluoxetine at each time point). Sample d02-20 also showed high activity, exceeding the efficacy of amitriptyline ($p < 0.01$ relative to amitriptyline at each time point), (the overall effectiveness is 47.64 % and 67.51 % higher than fluoxetine, respectively). **Conclusions.** High antidepressant activity of alpha-cyanothioacetamide derivatives AZ-127, AZ-128, d02-20d02-26 was revealed.

Key words: antidepressant, thymoanaleptic properties, alpha-cyanothioacetamide, dihydropyridine-2-thiol, haloperidol, catalepsy, preclinical study.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out with the financial support of research work within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation on the topic: “New heterocyclic derivatives of methylenactive nitriles, thioamides and selenamides: synthesis, properties and biological activity” (code “FREE-2023-0002”), and also with the financial support of research work within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic “Search for new highly effective and safe medicines among previously unknown heterocyclic cyanothioacetamide derivatives of domestic production” (code “ZUNP-2024-0002”).

Correspondence author. Subbota V.S., e-mail: projorik56@gmail.com

Citation. Subbota V.S., Bibik E. Yu., Krivokolysko S.G. Preclinical study of the thymoanaleptic effect of furylated dihydropyridine-2-thiol derivatives of alpha-cyanothioacetamide in a haloperidol catalepsy test. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):124–131. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250213

Введение

В современном мире показатели распространённости депрессивных расстройств достигают своего исторического максимума. ВОЗ прогнозирует на текущее десятилетие (2020–2030 гг.) более двухсот миллионов случаев заболевания депрессией, которая становится одной из ведущих патологий в психиатрической клинической практике [1]. Большинство современных антидепрессантов – препараты с низкой селективностью, высокой степенью риска развития побочных эффектов, в том числе аритмогенного, кардиотоксического, гепатотоксического, эпилептогенного, тератогенного, они повышают массу тела, нарушают сексуальные функции и т.д. Исходя из вышесказанного, поиск новых эффективных и безопасных антидепрессантов – актуальная на

сегодняшний день задача экспериментальной фармакологии [2, 3].

Перспективны в данном направлении исследования производные альфа-цианотиоацетамида. Частично гидрированные гетероциклы цианотиоацетамида показали широкий спектр биологических свойств в множестве моделей *in vivo*, в частности, анальгезирующее, противовоспалительное, антиэкссудативное, адаптогенное, аналептическое действие и т.д. [4–11]. Схожими по структуре также являются современные антигипертензивные антагонисты кальция.

Цель исследования – изучение тимоаналептического эффекта новых веществ ряда замещенных фурилированных азотсодержащих гетероциклических соединений производных альфа-цианотиоацетамида в тесте индуцированной галоперидолом катаlepsии.

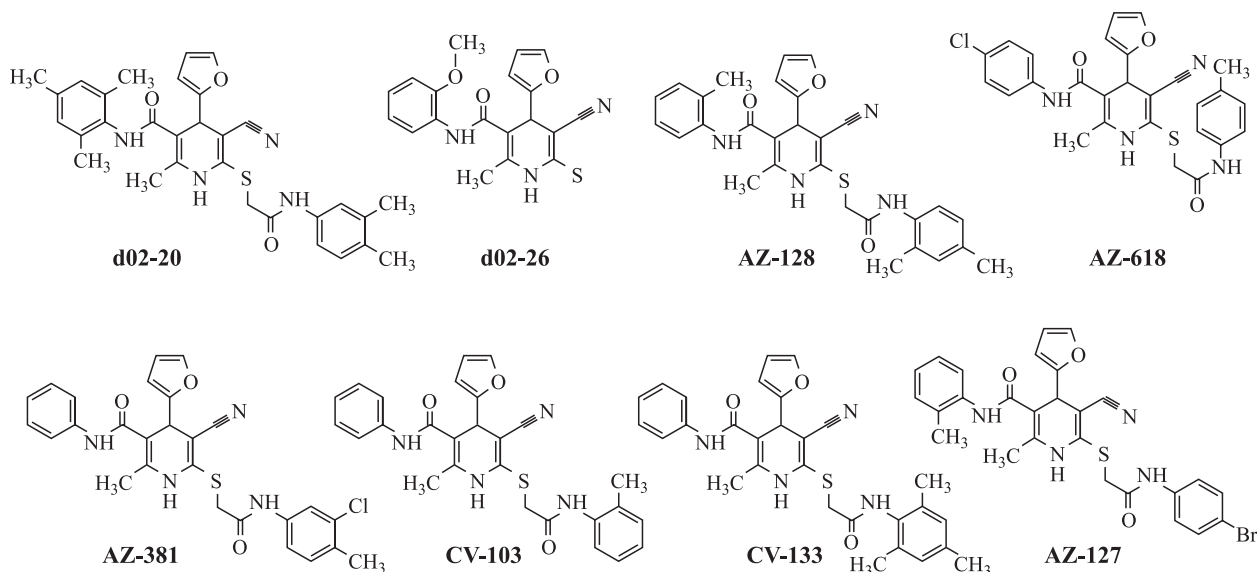
Материал и методы

Сотрудники научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» на базе ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля осуществили химический синтез более трехсот ранее не упоминаемых в литературе частично гидрированных пиридин-2-тиолов. С использованием комплекса программ компьютерного моделирования (SwissTargetPrediction) определены потенциальные биологические мишени с различной степенью аффинитета, с которыми могут связываться молекулы исследуемых образцов. Сопоставление полученных результатов с актуальными базами данных позволило отобрать восемь соединений, имеющих выраженное сходство со спектром активности антидепрессантных лекарственных препаратов, применяемых сегодня в клинической практике. Веществам присвоены лабораторные шифры d02-20, CV-103, AZ-381, AZ-127, d02-26, CV-133, AZ-618, AZ-128. Анализ биомишеней позволяет предположить, что они являются перспективным звеном в процессе поиска новых высокоэффективных и безопасных антидепрессантов [12]. На рисунке представлены химические формулы изучаемых образцов.

Эксперименты по изучению антидепрессантных свойств новых фурилированных гетероциклов альфа-цианотиоацетамида выполнены на 110 белых беспородных самцах крыс массой 200–220 г. Животные получены из вивария ФГБОУ ВО Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России в осенне-зимний период, их содержали в условиях вивария при естественной смене светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. Эксперимент одобрен

комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России (протокол № 5 от 10.12.2022). Работа проводилась на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии с соблюдением всех технических условий и в соответствии с утвержденным протоколом исследования и рекомендациями по проведению доклинических исследований. Экспериментальные группы сформированы методом случайного отбора (рандомизация методом конвертов).

Согласно рекомендациям ARRIVE (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments), пункт 3 и пункт 8, сформированы критерии включения и исключения подопытных животных. Перед началом эксперимента все крысы были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная и поведенческая активность, состояние шерстяного покрова, отсутствие нагноения в области вибрисс, признаков травматизации и повреждения кожных покровов [12]. Использовали минимальное для достижения целей исследования количество животных и опытных групп. Крысы были распределены на 11 групп по 10 животных. Растворы и суспензии, соответствующие принадлежности к той или иной экспериментальной группе, вводили за 30 минут до начала моделирования теста галоперидоловой каталепсии интрагастрально с помощью шприцев объемом 1 мл через зонд размером 1,2 на 65 мм [12–17]. Для приготовления растворов и суспензий использованы лабораторные принадлежности и посуда, предварительно простерилизованные термически или химически, в том числе ступки и



Химическая структура изучаемых образцов
Chemical structure of the studied samples

пестики различных размеров, мерные цилиндры, шпатели, колбы и т.д.

Контрольная группа крыс получала 0,5 мл 1%-го раствора крахмала, приготовленного в условиях фармакологической лаборатории с использованием растворителя «вода для инъекций» промышленного изготовления (далее «вода для инъекций») и крахмала сорта «чистый для анализа» (далее «крахмал»). Крахмал в концентрации 1 % был добавлен во все изготавливаемые суспензии и растворы для создания равных условий между экспериментальными группами (первично крахмал требовался лишь для стабилизации труднорастворимых в воде образцов исследуемых соединений) [12].

Группа сравнения № 1 получала амитриптилин (таблетки 25 мг № 50, Московский эндокринный завод) из расчета 5 мг действующего вещества на 1 кг массы тела в виде суспензии в воде для инъекций, которую стабилизировали введением в нее 1 % крахмала. Раствор для инъекций амитриптилина промышленного изготовления не был использован заведомо для создания наиболее однородных условий в разных экспериментальных группах, животным которых вводили суспензии, стабилизированные крахмалом. Крысы группы сравнения № 2 получали флуоксетин (флуоксетин ланнахер капсулы 20 мг № 20, G.L. Pharma GmbH, Австрия) из расчета 5 мг на 1 кг массы тела в виде суспензии, приготовленной путем извлечения содержимого из капсул с последующим диспергированием в воде для инъекций и стабилизированной введением в нее 1 % крахмала. Животные восьми опытных групп получали согласно рандомизированному распределению, выполненному методом конвертов, соответствующие образцы изучаемых веществ в виде стабилизированной суспензии, приготовленной идентично способу изготовления суспензий препаратов-референтов, в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Доза 5 мг/кг показывала себя как наиболее эффективная в научных работах наших собственных и наших коллег, в том числе и по изучению психотропной активности близких по структуре производных цианоацетамида [4–8].

Типичные нейрорептики вызывают у экспериментальных животных угнетение двигательной активности и ориентировочных реакций, кататонию и другие депрессивные эффекты. Введение антидепрессивных препаратов уменьшает каталепсию. С целью моделирования каталепсии в условиях эксперимента животным внутрибрюшинно через 30 минут после назначения препаратов сравнения и исследуемых соединений вводили с помощью шприца иглой 0,45×12 мм 1 мл типичного антипсихотика галоперидола (про-

изводное бутирофенона) в дозе 3 мг/кг (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл в ампулах по 1 мл). Через 15, 30, 60 и 120 минут оценивали длительность состояния каталепсии – способности животных сохранять в течение 20 с заданную непривычную позу (помещение с упором передних лап животного на горизонтальный стержень высотой 6 см и диаметром 1 см, «поза лектора») [11].

Для статистической оценки полученных данных в ходе исследования использовали программу Microsoft Excel 2019, онлайн-калькулятор для расчета статистических критериев <https://medstatistic.ru/calculators.html>, а также лицензионную программу Statistica 10.0 for Windows. При статистической обработке количественных показателей нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку характер распределения переменных отличался от нормального, для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Параметр рассчитывался для каждой референтной и опытной группы относительно группы контроля. Дополнительно критерий Вилкоксона рассчитывали для образцов-лидеров (по активности превосходивших один из препаратов сравнения) относительно препаратов сравнения. Данные представлены в виде среднего арифметического (M), медианы (Me), дисперсии (S^2), среднеквадратического отклонения (SD), коэффициента вариации (Cv), стандартной ошибки (m) [12–17]. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Животные группы контроля в ходе эксперимента демонстрировали классическую модель проявления каталептогенного действия типичного антипсихотика галоперидола. При изучении возможности нивелирования каталептогенного действия галоперидола трициклическим антидепрессантом амитриптилином установлено, что в результате введения препарата в сравнении с группой контроля каталепсия на 15-й минуте уменьшается на 16,46 %, на 30-й минуте – на 20,45 %, на 60-й минуте – на 21,39 %, на 120-й минуте – на 23,86 %, при назначении селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина – соответственно на 29,27, 31,82, 35, 29 и 38,07 % (таблица).

Замещенные фурированные дигидропидин-2-тиолы с лабораторными шифрами CV-133 и AZ-381 не показали статистически значимых результатов. При назначении остальных образцов

Влияние опытных образцов и референтов на степень выраженности индуцированной галоперидолом катаlepsии

The influence of experimental samples and referents on the severity of haloperidol-induced catalepsy

Соединение (группа)	M	Me	S ²	SD	Cv	m	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Контроль							
15 мин	16,4	16,0	2,04	1,43	0,09	0,45	
30 мин	17,6	17,5	0,49	0,7	0,04	0,22	
60 мин	18,7	18,5	0,68	0,82	0,04	0,26	
120 мин	19,7	20,0	0,23	0,58	0,03	0,15	
Амитриптилин							
15 мин	13,7	14,0	1,12	1,06	0,08	0,34	<0,01
30 мин	14,0	14,0	0,89	0,94	0,07	0,30	<0,01
60 мин	14,7	14,5	0,94	1,06	0,07	0,34	<0,01
120 мин	15,0	15,0	0,07	0,94	0,06	0,3	<0,01
Флуоксетин							
15 мин	11,6	11,5	1,38	1,17	0,10	0,37	<0,01
30 мин	12,0	12,0	1,33	1,15	0,10	0,37	<0,01
60 мин	12,1	12,0	0,77	0,88	0,07	0,28	<0,01
120 мин	12,2	12,0	1,07	1,03	0,08	0,33	<0,01
CV-133							
15 мин	16,5	17,0	2,06	1,43	0,09	0,45	>0,05
30 мин	18,0	18,0	3,11	1,76	0,10	0,56	>0,05
60 мин	18,2	18,5	2,62	1,62	0,09	0,51	>0,05
120 мин	19,8	20,0	0,18	0,42	0,02	0,13	>0,05
AZ-381							
15 мин	16,3	16,5	0,68	0,82	0,05	0,26	>0,05
30 мин	17,7	18,0	0,23	0,48	0,03	0,15	>0,05
60 мин	17,9	18,0	4,32	2,08	0,12	0,66	>0,05
120 мин	19,5	19,5	0,28	0,53	0,03	0,17	>0,05
d02-26							
15 мин	15,1	15,5	1,66	1,29	0,09	0,41	<0,05
30 мин	15,2	15,0	3,29	1,81	0,12	0,57	<0,01
60 мин	15,7	15,5	5,12	2,26	0,14	0,72	<0,01
120 мин	17,2	18,0	1,29	1,14	0,07	0,36	<0,01
AZ-618							
15 мин	14,1	14,0	0,77	0,88	0,06	0,28	<0,01
30 мин	14,8	15,0	3,96	1,99	0,13	0,63	<0,01
60 мин	16,9	17,0	0,77	0,88	0,05	0,28	<0,01
120 мин	16,0	16,5	4,44	2,11	0,13	0,67	<0,01
CV-103							
15 мин	14,7	15,0	2,23	1,49	0,10	0,47	<0,05
30 мин	15,1	15,0	0,99	0,99	0,07	0,31	<0,01
60 мин	16,9	17,0	1,21	1,10	0,07	0,35	<0,01
120 мин	14,8	15,0	2,84	1,69	0,11	0,53	<0,01
d02-20							
15 мин	12,4	12,5	1,38	1,17	0,09	0,37	<0,01
30 мин	12,2	12,0	0,62	0,79	0,06	0,25	<0,01
60 мин	13,0	13,5	1,56	1,25	0,10	0,39	<0,01
120 мин	11,7	12,0	1,12	1,06	0,09	0,34	<0,01
AZ-127							
15 мин	8,7	8,5	0,68	0,82	0,09	0,26	<0,01
30 мин	8,9	9,0	0,77	0,88	0,10	0,28	<0,01

1	2	3	4	5	6	7	8
60 мин	9,0	9	0,67	0,82	0,09	0,26	<0,01
120 мин	9,8	9,5	0,84	0,92	0,09	0,29	<0,01
AZ-128							
15 мин	7,3	7,0	0,46	0,67	0,09	0,21	<0,01
30 мин	7,7	8,0	0,46	0,67	0,09	0,21	<0,01
60 мин	8,3	8,0	0,46	0,67	0,08	0,21	<0,01
120 мин	8,3	8,0	0,46	0,67	0,08	0,21	<0,01

наблюдалось статистически значимое уменьшение каталепсии, вызванной введением галоперидола: образец d02-26 снижал время нахождения животных в «позе лектора» на 15-й минуте наблюдения на 7,93 %, на 30-й минуте – на 13,64 %, на 60-й минуте – на 16,04 %, на 120-й минуте – на 12,69 %, образец AZ-618 – на 14,02, 15,91, 9,63 и 18,78 % соответственно, образец CV-103 – на 10,37, 14,2, 9,63 и 24,87 % соответственно, образец d02-20 – на 24,39, 30,68, 30,48 и 40,61 % соответственно, образец AZ-127 – на 46,95, 49,43, 51,87 и 50,25 % соответственно; наибольшую эффективность показал образец AZ-128, уменьшавший каталепсию соответственно на 55,49, 56,25, 55,61 и 57,87 %. Эффективность образца d02-20 была выше, чем активность референтного препарата амитриптилина ($p < 0,01$ в каждой временной точке), веществ AZ-127 и AZ-128 – больше, чем активность амитриптилина и флуоксетина ($p < 0,01$ в каждой временной точке).

Предварительный анализ массива данных научной литературы последних лет показывает повышенный интерес исследователей к соединениям класса производных цианотиоацетамида. За минувшее десятилетие отдельные авторы работали над вопросами изучения различных аспектов психотропного действия гетероциклических производных цианотиоацетамида – гидрированные пиридин-2-тиолы, конденсированные производные, в том числе гидрированные пиридо[2,1-b]тиадиазины, показано их адаптагенное, антидепрессантное, аналептическое, психостимулирующее действие [4–8, 13]. Это подтверждает высокую и разнонаправленную биологическую активность, а также перспективность изучения данного класса соединений. В серии проведенных нами ранее экспериментальных исследований образцы уже подтвердили наличие тимоаналептического эффекта, в частности, в тесте подвешивания за хвост и вынужденного плавания по Порсолту. При этом большинство опытных образцов проявили эффективность выше, нежели препараты сравнения (амитриптилин, флуоксетин). В тесте темно-светлой камеры соединение AZ-128 показало большую анксиолитическую активность,

чем бромдигидрохлорфенилбензодиазепин [12]. Вышеописанные факты хорошо соотносятся с результатами, полученными в данной работе, что в очередной раз подтверждает высокую эффективность образцов-лидеров.

Заключение

Проведенное доклиническое рандомизированное контролируемое исследование *in vivo* антидепрессивной активности новых веществ ряда замещенных фурилированных азотсодержащих гетероциклических производных альфа-цианотиоацетамида в тесте индуцированной галоперидолом каталепсии позволило заключить следующее: абсолютными лидерами среди опытных образцов оказались соединения AZ-127 и AZ-128, которые показали большую эффективность, чем препараты сравнения амитриптилин и флуоксетин ($p < 0,01$ в каждой временной точке). Высокую активность также показал образец d02-20, превысив эффективность амитриптилина ($p < 0,01$ относительно показателей амитриптилина в каждой временной точке).

Список литературы

1. Суббота В.С., Бибик Е.Ю. Потенциальные биомишени для создания новых антидепрессантных средств. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2022;20(2):127–132.
2. Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии. *Вестн. РАМН*. 2019;74(1):20–28. doi: 10.15690/vramn1107
3. Мифтахова А.Ф., Никитина И.Л., Габидуллин Р.А. Изучение механизма антидепрессивного действия нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов в тестах нейрофармакологического взаимодействия. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2021;16(1):52–57.
4. Бочев А.В. Экспериментальное доклиническое исследование анальгетической активности 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, в тесте тепловой иммерсии хвоста при

погружении в горячую воду. *Дальневост. мед. ж.* 2024;(2):45–49. doi: 10.35177/1994-5191-2024-2-8

5. Биби́к 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]тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2020;27(3):65–77. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77

6. Биби́к 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-*b*][1,3,5]тиадиазина. *Хим.-фармац. ж.* 2017;51(8):16–19. 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] tiadiazine derivatives. *Research Results in Pharmacology.* 2017;3(4):20–25. doi: 10.18413/2313-8971-2017-34-20-25

8. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение адаптагенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. *Бюл. сиб. мед.* 2019;18(3):21–28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28

9. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G. Evaluation of selected chemotypes in coupled cellular and molecular target-based screens identifies novel hiv-1 zinc finger inhibitors. *J. Med. Chem.* 1996;39(19):3606–3616. doi: 10.1021/jm960375o

10. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. Autotaxin inhibition: Development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013;21(17):5548–5560. doi: 10.1016/j.bmc.2013.05.061

11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

12. Суббота В.С. Исследование анксиолитического действия новых дигидропиридин-2-тиолов производных цианотиоацетамида в классическом фармакологическом тесте «темно-светлая камера». *Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 7–8 декабря 2023 г.* СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2023. С. 143–149.

13. Некраса И.А. Оценка антидепрессантного, адаптогенного и аналептического эффекта отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина: обзор результатов собственных

исследований. *Международ. научно-исслед. ж.* 2023; (8):88. doi: 10.23670/IRJ.2023.134.133

14. Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинет. и фармакодинам.* 2017;3:14–19.

15. Борозденко Д.А., Хованова С.С., Киселева Н.М., Негребский В.В. Моделирование депрессии. *Рос. мед. ж.* 2019;25(3):176–180. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180

16. Вальдман Е.А., Крайнева В.А., Котельникова С.О., Садовский М.С. Модель «выученной беспомощности» у крыс: возможности и ограничения при оценке депрессивно-подобного состояния и эффектов антидепрессантов. *Биомедицина.* 2021;17(2):22–34. doi: 10.33647/2074-5982-17-2-22-34

17. Бочева А.А., Биби́к Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Исследование болеутоляющей активности новых частично гидрированных пиридинов, производных α-цианотиоацетамида в фармакологическом тесте тепловой иммерсии хвоста на белых крысах. *Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья.* 2023;24(3):37–43. doi: 10.18499/1990-472X-2023-24-3-37-43

References

1. Subbota V.S., Bibik E.Yu. Potential biological targets for the creation of new antidepressant drugs. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova = Morphological almanac named after V.G. Koveshnikov.* 2022;20(2):127–132. [In Russian].

2. Vazagaeva T.I., Akhapkin R.V., Alexandrovsky Yu.A. The role of brain-derived neurotrophic factor in mediating the action of antidepressants in the treatment of depression. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(1):20–28. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1107

3. Miftakhova A.F., Nikitina I.L., Gabidullin R.A. Study of anti-depressive action mechanism of a new derivative of 1- (thietanyl-3) imidazoles in tests of neuropharmacological interaction. *Meditinskiiy vestnik Bashkortostana = Medical Herald of Bashkortostan.* 2021;16(1):52–57. [In Russian].

4. Bochev A.V. Experimental preclinical study of analgesic activity of 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives, in tail heat immersion test submerged in hot water. *Dal'nevostochnyy meditsinskiiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2024;(2):45–49. [In Russian]. doi: 10.35177/1994-5191-2024-2-8

5. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Startseva A.S. Peculiarities of the effect of individual tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine derivatives on the effects of levodopa in the tail suspension test. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020;27(3):65–77. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77

6. Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Search for anti-inflammatory agents in the tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]-thiadiazine series. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(8):16–19. [In Russian]. 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] tiadiazine derivatives. *Research Results in Pharmacology*. 2017;3(4):20–25. doi: 10.18413/2313-8971-2017-34-20-25
8. 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] thiadiazine derivatives. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):21–28. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
9. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G. Evaluation of selected chemotypes in coupled cellular and molecular target-based screens identifies novel hiv-1 zinc finger inhibitors. *J. Med. Chem.* 1996;39(19):3606–3616. doi: 10.1021/jm960375o
10. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. Autotaxin inhibition: Development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013;21(17):5548–5560. doi: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
11. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p. [In Russian].
12. Subbota V.S. Investigation of the anxiolytic effect of new dihydropyridine-2-thiols of cyanothioacetamide derivatives in the classical pharmacological test “dark-light chamber”. *Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: proc. conf.*, Saint-Petersburg, December 7–8, 2023. Saint-Petersburg: I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 2023. 143–149. [In Russian].
13. Nekrasa I.A. An evaluation of antidepressant, adaptogenic and analeptic effects of selected tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives: a review of the results of the own studies. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2023;(8):88. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2023.134.133
14. Garibova T.L., Kraineva V.A., Voronina T.A. Animal models of depression. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;3:14–19. [In Russian].
15. Borozdenko D.A., Khovanova S.S., Kiseleva N.M., Negrebetsky V.V. Modeling depression. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2019;25(3):176–180. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180
16. Waldman E.A., Kraineva V.A., Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S. The “learned helplessness” model in rats: possibilities and limitations in assessing a depressive-like state and effects of antidepressants. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2021;17(2):22–34. [In Russian]. doi: 10.33647/2074-5982-17-2-22-34
17. Bocheva A.A., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. Study of the analgesic activity of new partially hydrogenated pyridines, α -cyanothioacetamide derivatives in the pharmacological tail heat immersion test on white rats. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya = Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region*. 2023; 24(3):37–43. [In Russian]. doi: 10.18499/1990-472X-2023-24-3-37-43

Сведения об авторах:

Суббота Владислав Сергеевич, ORCID: 0009-0007-6050-4031, e-mail: projorik56@gmail.com
Бибик Елена Юрьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru
Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0001-9879-9217, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Information about the authors:

Vladislav S. Subbota, ORCID: 0009-0007-6050-4031, e-mail: projorik56@gmail.com
Elena Yu. Bibik, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru
Sergey G. Krivokolysko, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9879-9217, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Поступила в редакцию 09.01.2025
После доработки 21.02.2025
Принята к публикации 21.03.2025

Received 09.01.2025
Revision received 21.02.2025
Accepted 21.03.2025