

Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина

Бибик Е.Ю.¹, Некраса И.А.¹, Деменко А.В.¹,
Фролов К.А.^{1,2}, Доценко В.В.^{2,3}, Кривоколыско С.Г.^{1,2}

¹ Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки
Луганская Народная Республика, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1а

² Луганский национальный университет имени Владимира Даля
Луганская Народная Республика, 91034, г. Луганск, квартал Молодежный, 20А, корп. 7

³ Кубанский государственный университет
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149

РЕЗЮМЕ

Введение. Статья посвящена изучению новых биологически активных соединений на основе производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина. Исследуемые образцы обладают выраженным аналептическим и антидепрессантным эффектом.

Цель исследования – оценка адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина с помощью модификации теста поведенческого отчаяния (беспомощности) по Порсольту.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны четыре оригинальных соединения, проявившие высокую активность в предыдущих тестах. В качестве препаратов сравнения выступали кофеин-бензоат натрия, женьшень, тиотриазолин, тиоцетам, амитриптилин.

Результаты. Внутривенное введение соединения 2 на протяжении 5 сут в модифицированном тесте поведенческого отчаяния по Порсольту (вынужденное плавание с грузом) вызвало увеличение работоспособности и выносливости крыс на 103,42% в сравнении с первоначальными показателями. Выявленная адаптогенная активность этого производного тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина в 6 раз превосходит таковую у женьшеня и семикратно у амитриптилина. Соединение 4 также обладало адаптогенной активностью, увеличивая время сохранения активности в аверсивной среде на 58,25%, что в 3 раза превышало показатели в группе сравнения с женьшенем и в 4 раза – с амитриптилином.

Ключевые слова: производные тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина, адаптогенная активность, физическая выносливость, модифицированный тест форсированного плавания, тест поведенческого отчаяния.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки.

Для цитирования: 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-b][1,3,5]тиадиазина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 21–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-21-28>.

✉ Бибик Елена Юрьевна, e-mail: helen_bibik@mail.ru.

УДК 615.37.03

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-21-28>

Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives

Bibik E.Yu.¹, Nekrasa I.A.¹, Demenko A.V.¹,
Frolov K.A.^{1,2}, Dotsenko V.V.^{2,3}, Krivokolysko S.G.^{1,2}

¹ Lugansk State Medical University named after Saint Luka 1g, Sq. 50th Anniversary of the Defense of Lugansk 91045, Lugansk, Lugansk People's Republic

² Lugansk National University named after Vladimir Dabl Build. 7, 20A, Sq. Molodezhnyj, 91034, Lugansk, Lugansk People's Republic

³ Kuban State University 149, Stavropolskaya Str., 350040, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In the modern world people are exposed to the influence of adverse psychological and physical factors, escalating in intensity. The search for new pharmacodynamic effects of [1,3,5]-thiadiazine derivatives designated by significant biological activity of these compounds is an essential issue.

Aim. To research adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives using a modified Porsolt Forced Swim Test.

Materials and methods. Four substances from the group of 3-R-8-aryl-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitriles were selected for the research. Rats were divided into a control group, 5 reference groups (amitriptyline, caffeine, thiotriazolin, thiocetam, ginseng) and 4 experimental groups according to the number of the studied original tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives.

Results. Intra gastric injection of substance 2 for 5 days in the modified forced swim test (forced swimming with freight) increased work capacity and endurance of the rats by 103.42% as opposed to the initial results. The detected adaptogenic activity of this tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivative six times exceeds adaptogenic activity of ginseng and seven times that of amitriptyline. The rats in the control group were active for a bit longer time. Ginseng raised the time of activity by 17% at day 5. Caffeine essentially reduced work capacity and endurance. Amitriptyline showed adaptogenic activity at day 3 of the research (increase by 10.4%). Thiotriazolin also showed adaptogenic activity on day 3 of the research (increase by 30.17%). Thiocetam increased the time of activity by 78.55%.

Substance 4 had adaptogenic activity too; it increased the time of activity in aversive conditions by 58.25%, which three times exceeds this parameter for ginseng and four times for amitriptyline.

Key words: tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives, adaptogenic activity, physical endurance, modified forced swim test, behavioral despair test.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Lugansk State Medical University named after Saint Luka (Protocol No. 130 of 05.06.2018).

For citation: 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. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 21–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-21-28>.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире человек подвергается все возрастающему по интенсивности воздействию неблагоприятных факторов – как психологических, так и физических [1]. Этому способствуют локальные военные конфликты, снижение социальной защищенности, интенсификация ритма жизни, резкое ухудшение экологической обстановки и др. Существенное снижение резистентности организма, связанное с ослаблением иммунных, детоксикационных, а также иных адаптационно-приспособительных механизмов, является причиной увеличения в последние десятилетия количества аутоиммунных и онкологических заболеваний, неврозов, депрессий, иммунодефицитных состояний и т.п.

Адаптация организма к неблагоприятным воздействиям является одной из его базовых функций. Повышение выносливости, способности противостоять утомлению и работоспособности как физической возможности организма наиболее длительно выполнять определенную работу с высокой степенью эффективности на протяжении максимального временного периода является весьма ценным фармакодинамическим эффектом лекарственных средств различных фармакологических групп.

Поиск новых фармакодинамических эффектов производных 1,3,5-тиадиазина продиктован высокой биологической активностью данных соединений и выявлением в последнее время весьма ценных в практическом плане противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и

многих других видов активности [2, 3]. Отдельные соединения данной группы веществ показали высокую аналептическую активность на модели «тиопенталового наркоза». При этом их эффект превышал таковой у кофеин-бензоата натрия в несколько раз [4]. Во время проведения оценки наличия антидепрессантного эффекта среди производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина на модели форсированного плавления по Порсольту были выявлены соединения, обладающие активностью, превосходящей таковую у амитриптилина на 132,6% [5]. Данные наблюдения послужили поводом для дальнейших, более детальных исследований активности тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина.

Цель исследования – оценка адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина с помощью модификации теста поведенческого отчаяния (беспомощности) по Порсольту.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования было отобрано четыре соединения 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 (1-4), синтезированных нами по некатализируемой реакции Манниха, замещенных тетрагидропиридин-2-тиолатов N-метилморфолина с первичными аминами и избытком формальдегида [6, 7] (рис. 1).

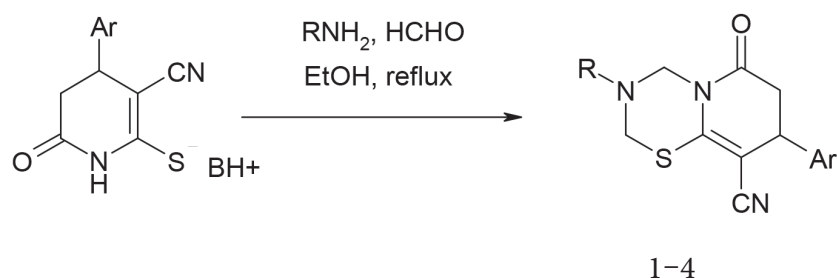


Рис. 1. В = N-метилморфолин.

Fig. 1. В = N-methylmorpholine.

Ar = 4-(2-ClC₆H₄CH₂O)C₆H₄, R = 2-EtOC₆H₄ (1); 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-Me-3-ClC₆H₃ (2); 2-MeOC₆H₄, 2-EtC₆H₄ (3); 4-MeOC₆H₄, cyclohexyl (4)

Данные вещества показали наиболее выраженную аналептическую активность в предшествующем исследовании на модели «тиопенталового наркоза» и теста поведенческого отчаяния [4, 5]. В эксперименте использовали минимально допустимое для статистической обработки и получения достоверных результатов общепринятое ко-

личество животных (по шесть в группе), а также минимальное для достижения цели и решения задач исследования количество экспериментальных групп, т.е. общее количество животных.

Исследования проводились на 60 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 230–270 г в осенне-зимний период в сертифи-

цированной фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Животные были распределены на контрольную группу, получавшую перед проведением исследования дистиллированную воду, пять групп сравнения, которым давали психостимулятор кофеин-бензоат натрия, трициклический антидепрессант амитриптилин (5 мг/кг), адаптоген женьшень, антигипоксанта и антиоксидант тиотриазолин, комбинированное лекарственное средство тиоцетам (тиотриазолин с парацетамом), и четыре опытные группы по количеству исследуемых оригинальных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. Вещества вводились ежедневно на протяжении 5 сут за 1 ч до проведения теста внутрижелудочно из расчета 5 мг/кг.

Для исследования активности препаратов использовалась модификация теста форсированного плавания по Порсольту, предложенная коллективом авторов под руководством В.Н. Каркищенко из Научного центра биомедицинских технологий РАМН [8]. Животные помещались в емкость глубиной 80 см, заполненную водой температурой +25 °С. К хвосту лабораторных крыс фиксировался дополнительный груз, составляющий 10% от массы тела [9, 10]. Форсированное плавание проводилось в 1-е, 3-и и 5-е сут введения препаратов.

При погружении в емкость с водой животные испытывали стресс, начинали предпринимать попытки к извлечению из аверсивной ситуации. При наблюдении за животными засекали время их нахождения в воде. Критическим являлся момент, когда животное было не в состоянии удержаться над поверхностью воды самостоятельно. В этот момент крысу вынимали из воды, обсушивали полотенцем и возвращали в клетку.

Краткость исследуемых отрезков времени обусловила необходимость вычисления и последующего анализа изменений (%) при проведении статистической обработки времени активности для каждого исследуемого животного по отношению к первоначальной величине, взятой за 100%. Далее проводилось ранжирование этих данных и определялась достоверность отличий результатов по Вилкоксоу. Для выполнения этой работы использовалась программа Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из приведенных в таблице данных, у животных контрольной группы незначительно увеличено время форсированного плавания. Классический адаптоген женьшень, избранный нами в качестве препарата сравнения, только к 5-м сут показал достоверные отличия длительности сохранения активности по отношению к начальным значениям, превышая таковые на 17% (таблица).

Таблица
Table

Сохранение активности крысами в динамике исследования Maintaining activity in rats at runtime							
Группа животных Animal group	Длительность сохранения активности по отношению к начальным значениям (100% – 1-е сут (I)) Duration of maintaining activity compared to the initial values (100% – day 1 (I))						Достоверность отличий между периодами измерений, $p < 0,05$
	3-и сут (II) Day 3 (II)			5-е сут (III) Day 5 (III)			
	<i>Me</i>	Q_1 (25%)	Q_3 (75%)	<i>Me</i>	Q_1 (25%)	Q_3 (75%)	
Контроль Control	102,27	100,00	106,67	103,33	100,00	108,33	–
Женьшень Ginseng	102,78	94,74	111,11	114,71	110,53	122,22	I–II
Кофеин-бензоат Caffeine-benzoate	78,13	70,59	88,89	56,25	44,44	58,82	I–II, II–III, I–III
Амитриптилин Amitriptyline	105,28	104,76	111,11	113,06	104,76	122,22	I–II
Тиотриазолин Thiotriazolol	127,39	120,00	137,50	134,38	126,67	137,50	I–II
Тиоцетам Thiocetam	166,81	155,56	189,47	179,83	155,56	194,74	I–III
1	100,00	95,65	104,55	91,49	82,61	95,83	–
2	117,86	115,00	129,41	190,69	190,48	220,00	I–II, II–III, I–III
3	115,48	112,50	121,74	155,95	150,00	166,67	I–III
4	115,48	112,50	121,74	155,95	150,00	166,67	I–II, II–III, I–III

У животных контрольной группы значимая динамика изменения активности отсутствовала (рис. 2).

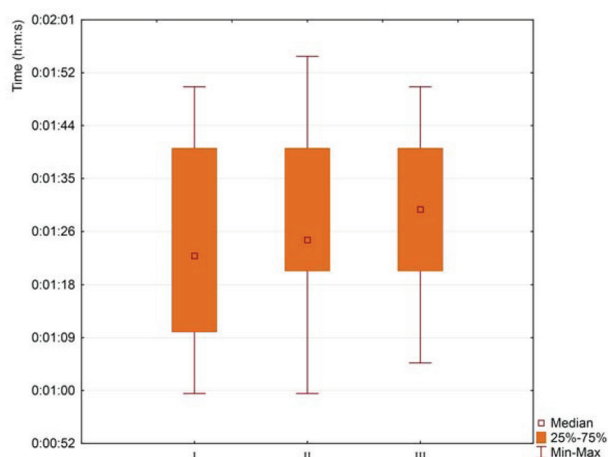


Рис. 2. Длительность сохранения активности у животных контрольной группы, сут
Fig. 2. Duration of maintaining activity in animals of the control group, days

Ежедневное применение психостимулятора кофеин-бензоата натрия животными на протяжении эксперимента приводило к существенному прогрессирующему снижению двигательной активности и выносливости лабораторных крыс (рис. 3).

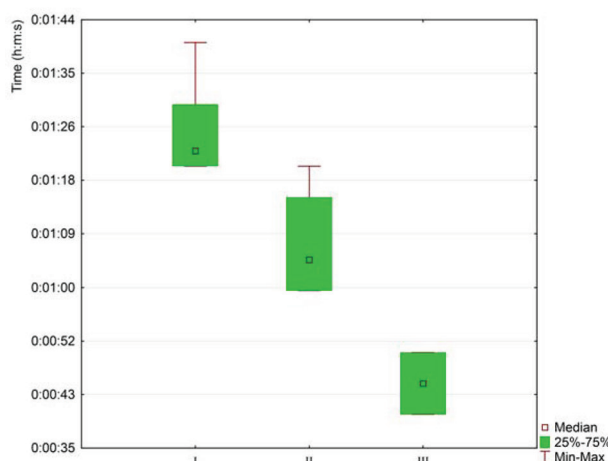


Рис. 3. Длительности сохранения активности на фоне влияния кофеина, сут
Fig. 3. Change in the duration of maintaining activity against the background of caffeine effect, days

Классический антидепрессант амитриптилин, неизбирательно блокирующий обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина, в тесте принудительного плавания проявлял свойства адаптогена на 3-и сут исследования, отличия были достоверны в сравнении с первоначальными значениями (возрастание на 10,4%).

К 5-м сут нами выявлена лишь тенденция к увеличению этого показателя.

Особый интерес представляют полученные нами результаты при использовании препаратов сравнения тиотриазолина и тиоцетама. Как показано в таблице, в тесте форсированного плавания на 3-и сут приема тиотриазолина у животных на 30,17% увеличивалось время сохранения активности. К 5-м сут адаптогенный эффект незначительно снижался, составляя 25,58% в сравнении с первоначальными значениями.

Из рис. 4 видно, что комбинированное ноотропное средство тиоцетам обладает выраженной адаптогенной активностью. К 3-м сут отмечалось увеличение двигательной активности в сравнении с первоначальными значениями на 67,65%, а к 5-м – на 78,55%.

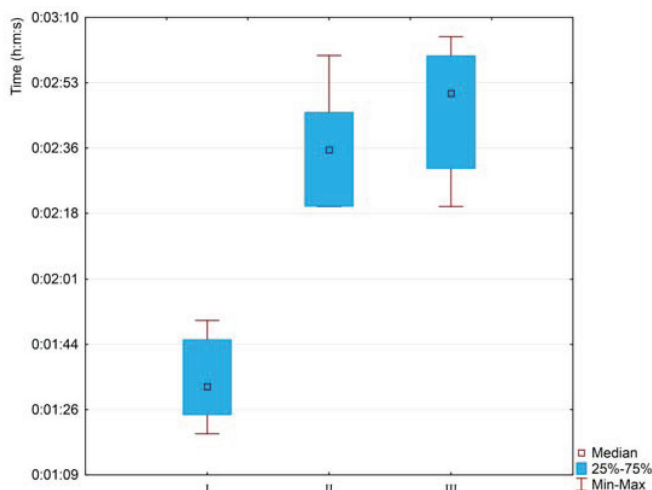


Рис. 4. Длительность сохранения активности на фоне влияния тиоцетама, сут
Fig. 4. Change in the duration of maintaining activity against the background of thioacetam effect, days

Исследование адаптогенной активности четырех производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина в тесте форсированного плавания показали диаметрально противоположные результаты и разделили исследуемые образцы на две группы. Первую их них составили вещества 1 и 3, которые не обладают адаптогенной активностью, снижая физическую активность и выносливость животных (аналогично кофеину-бензоату натрия) (рис. 5).

Вторая группа вновь синтезированных производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина, состоящая из соединений 2 и 4, показала наличие у них отчетливо выраженных адаптогенных свойств.

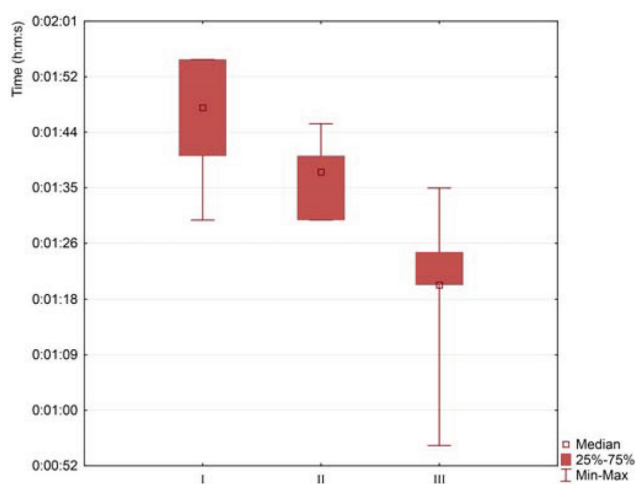


Рис. 5. Изменение длительности сохранения активности на фоне влияния вещества 3, сут

Fig. 5. Change in the duration of maintaining activity against the background of substance 3 effect, days

Так, на 3-и сут внутрижелудочного применения соединения 2 нами установлено увеличение на 21,18% длительности сохранения активности лабораторных крыс по отношению к начальным значениям (рис. 6). А уже к 5-м сут в тесте форсированного плавания животные этой опытной группы показали увеличение активности на 103,42% в сравнении с начальными показателями. Это многократно превосходит адаптогенную активность женьшеня, а также тиотриазолина и тиоцетама.

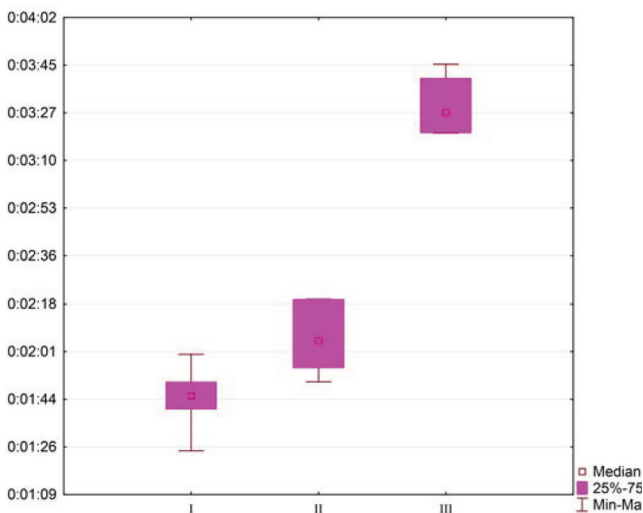


Рис. 6. Изменение длительности сохранения активности на фоне влияния вещества 2, сут

Fig. 6. Change in the duration of maintaining activity against the background of substance 2 effect, days

Использование в качестве потенциального адаптогенного средства соединения 4 в тесте

форсированного плавания показало также увеличение времени сохранения активности в аверсивной среде. Так, к 3-м сут эксперимента длительность активного пребывания крыс этой опытной группы на поверхности воды превосходила первоначальные значения на 17,07%, а к 5-м сут – на 58,25% (рис. 7). Эти показатели значительно превышают таковые, зарегистрированные нами у амитриптилина, но несколько уступают тиоцетама.

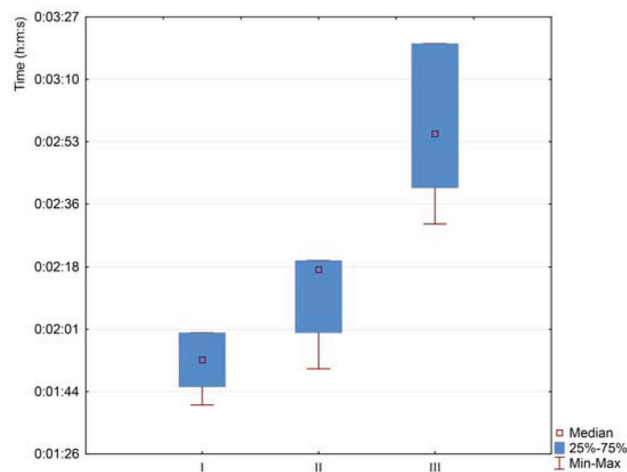


Рис. 7. Изменение длительности сохранения активности на фоне влияния вещества 4, сут

Fig. 7. Change in the duration of maintaining activity against the background of substance 4 effect, days

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрижелудочное введение соединения 2 на протяжении 5 сут в модифицированном тесте поведенческого отчаяния по Порсольту (вынужденное плавание с грузом) привело к увеличению работоспособности и выносливости крыс на 103,42% в сравнении с первоначальными показателями. Выявленная адаптогенная активность этого производного тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина в 6 раз превосходит таковую у классического растительного адаптогена женьшеня и в 7 – у трициклического антидепрессанта амитриптилина. Соединение 4 также обладало адаптогенной активностью, увеличивая время сохранения активности в аверсивной среде на 58,25%, что в 3 раза превышало показатели в группе сравнения с женьшенем и в 4 – с амитриптилином.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бальхаев И.М., Шантанова Л.Н., Тулесонова А.С. Актопротекторная активность адаптогенов природного происхождения. *Сибирский медицинский*

- журнал (Иркутск)*. 2014; 124 (1): 100–103. [Bal'haev I.M., Shantanova L.N., Tulesonova A.S. Actoprotective activity of natural adaptogens. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014; 124(1): 100–103 (in Russ.)].
2. Биби́к Е.Ю., Яроше́вская О.Г., Девде́ра 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. [Bibik E.Ju., Jaroshevskaja O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Search for substances with anti-inflammatory effect among tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 2017; 51 (8): 16–19 (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-16-19.
 3. Биби́к Е.Ю., Яроше́вская О.Г., Девде́ра А.В., Деменко А.В., Фролов К.А., 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. [Bibik E.Ju., Jaroshevskaja O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Search for new analgesic substances among tetrahydropyridothiadiazine derivatives. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2016; 5 (226): 135–140 (in Russ.)].
 4. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeromin A.V., Frolov K.A., Docenko 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.
 5. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Оценка антидепрессивного эффекта производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. Материалы Всероссийской конференции «Химия и технология гетероциклических соединений», г. Уфа, 2017: 63–65. [Bibik E.Ju., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Evaluation of the antidepressant effect of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives. Ufa, 2017: 63–65 (in Russ.)].
 6. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. Синтез и строение производных пиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Доклады АН*. 2003; 389 (6): 763–767. [Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P., Synthesis and structure of pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Doklady AN*. 2003; 389 (6): 763–767 (in Russ.)].
 7. Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M. et al. Design and synthesis of pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine library via uncatalyzed Mannich-type reaction. *ACS Comb. Sci*. 2014; 16 (10): 543–550. DOI: 10.1021/co5000807.
 8. Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Деньгина С.Е., Станкова Н.В. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов. *Биомедицина*. 2011; 1: 72–74. [Karkishchenko V.N., Kapanadze G.D., Den'gina S.E., Stankova N.V. Developing a method to evaluate physical endurance of small laboratory animals for studying the adaptogenic activity of some pharmaceuticals. *Biomeditsina*. 2011; 1: 72–74 (in Russ.)].
 9. Петровский А.К., Петровская А.Ю., Косенко М.В., Андреева Л.А., Смирнов Н.А., Федоров В.Н. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование. *Медицинский альманах*. 2017; 46 (1): 114–117. [Petrovskij A.K., Petrovskaja A.Ju., Kosenko M.V., Andreeva L.A., Smirnov N.A., Fedorov V.N. Adaptogenic activity of Semax and Selang: experimental research. *Medical Almanac*. 2017; 46 (1): 114–117 (in Russ.)].
 10. Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Влияние гистохрома на физическую выносливость крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (7): 97–103. [Talalaeva O.S., Zverev Ja.F., Brjukhanov V.M. Hystochrome influence on physical endurance of rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 97–103 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-97-103.

Вклад авторов

Биби́к Е.Ю. – разработка концепции и дизайна, интерпретация и анализ данных, подготовка статьи, обоснование рукописи. Некраса И.А. – проведение практической части исследования, участие в интерпретации и анализе данных, подготовка статьи. Деменко А.В. – обработка результатов и анализ данных, подготовка статьи. Фролов К.А. – синтез исследуемых производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина, проверка критически важного интеллектуального содержания. Доценко В.В. – синтез исследуемых производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина, проверка критически важного интеллекту-

Authors contribution

Bibik E.Yu. – conception and design, analysis and interpretation of the data, drafting of the manuscript, justification of the manuscript. Nekrasa I.A. – carrying out of the research, analysis and interpretation of the data, drafting of the manuscript. Demenko A.V. – analysis and interpretation of the data, drafting of the manuscript. Frolov K.A. – synthesis of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Dotsenko V.V. – synthesis of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives, critical revision of the manuscript for important

ального содержания. Кривоколыско С.Г. – синтез исследуемых производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина, проверка критически важного интеллектуального содержания.

intellectual content. Krivokolysko S.G. – synthesis of a series of tetrahydropyrido[2,1-b] [1,3,5]thiadiazine derivatives, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Сведения об авторах

Бибик Елена Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск.

Некраса Иван Анатольевич, студент, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск.

Деменко Андрей Валерьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск.

Фролов Константин Александрович, канд. хим. наук, доцент, кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; докторант, Луганский государственный университет им. Владимира Даля, г. Луганск.

Доценко Виктор Викторович, д-р хим. наук, профессор, Кубанский государственный университет, г. Краснодар; зав. кафедрой органической химии и технологий, Луганский государственный университет им. Владимира Даля, г. Луганск.

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; Луганский государственный университет им. Владимира Даля, г. Луганск.

(✉) **Бибик Елена Юрьевна**, e-mail: helen_bibik@mail.ru.

Authors information

Bibik Elena Y., DM, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk, Lugansk People's Republic.

Nekrasa Ivan A., Student, Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk, Lugansk People's Republic.

Demenko Andrey V., PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk, Lugansk People's Republic.

Frolov Konstantin A., PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after Saint Luka; Lugansk National University named after Vladimir Dahl, Lugansk, Lugansk People's Republic.

Dotsenko Victor V., DChSc, Professor, Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation; Head of the Department of Organic Chemistry and Technologies, Lugansk National University named after Vladimir Dahl, Lugansk, Lugansk People's Republic.

Krivokolysko Sergey G., DChSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after Saint Luka; Lugansk National University named after Vladimir Dahl, Lugansk.

(✉) **Bibik Elena Yu.**, e-mail: helen_bibik@mail.ru.

Поступила в редакцию 18.07.2018

Подписана в печать 27.03.2019

Received 18.7.2018

Accepted 27.03.2019