

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.07

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-135-142

**ОЦЕНКА АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ C²,C³-ХИНОКСАЛИНА**

***Д.В. Мальцев^{1,2}, А.А. Спасов^{1,2}, М.О. Скрипка^{1,2}, М.В. Мирошников¹, Л.Н. Диваева³,
А.С. Морковник³, А.А. Зубенко⁴, А.И. Клименко⁴***

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

³Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Ростов-на-Дону, Россия

⁴Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, Новочеркасск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Мария Олеговна Скрипка, rete.mirabile.renis@gmail.com

Аннотация. Было исследовано анксиолитическое действие нового ряда производных C²,C³-хиноксалина с применением методик «Тревожно-фобическое состояние» и «Темная/светлая камера» в сравнении диазепамом. Отмечено, что присутствие фенильного заместителя в C³-положении, не содержащего элементы с отчетливой электроотрицательностью, а также 2-метил-(4,5-диметоксифенил)-N-метилэтан-1-амин в положении C² положительно влияло на проявление противотревожной активности новых производных C²,C³-хиноксалина. Для наиболее активного соединения под шифром ЗДМ-4 была дополнительно проведена конфликтная методика «Наказуемое взятие воды по Vogel» для подтверждения анксиолитического действия вещества. Транквилизирующий потенциал соединения ЗДМ-4 представляет интерес для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: тревожно-фобическое состояние, темная/светлая камера, Vogel, анксиолитик, диазепам, хиноксалины

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00164.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

**ASSESSMENT OF ANXIOLYTIC POTENTIAL
OF NEW C²,C³- QUINOXALINE DERIVATIVES**

***D.V. Maltsev^{1,2}, A.A. Spasov^{1,2}, M.O. Skripka^{1,2}, M.V. Miroshnikov¹,
L.N. Divaeva³, A.S. Morkovnik³, A.A. Zubenko⁴, A.I. Klimenko⁴***

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

³Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

⁴North Caucasus Zone Scientific Research Veterinary Institute, Novocherchassk, Russia

Corresponding author: Maria Olegovna Skripka, rete.mirabile.renis@gmail.com

Abstract. The anxiolytic effect of a new series of C²,C³-quinoxaline derivatives was studied using the "Anxious-phobic state" and "Light/Dark chamber" techniques in comparison with diazepam. It was noted that the presence of a phenyl substituent at the C³ position, which did not contain elements with a distinct electronegativity, as well as 2-methyl-(4,5-dimethoxyphenyl)-N-methylethane-1-amine at the C² position, had a positive effect on the manifestation of the anti-anxiety activity of new derivatives of C²,C³-quinoxaline. For the most active compound under the code ZDM-4, the conflict

© Мальцев Д.В., Спасов А.А., Скрипка М.О., Мирошников М.В.,
Диваева Л.Н., Морковник А.С., Зубенко А.А., Клименко А.И., 2022

method "Vogel Conflict test" was additionally carried out to confirm the anxiolytic effect of the substance. The tranquilizing potential of the ZDM-4 compound is of interest for further study.

Keywords: anxiety-phobic condition, light/dark chamber, Vogel, anxiolysis, diazepam, quinoxaline

Funding. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research project No. 20-015-00164.

Тревожные расстройства являются наиболее распространенными психическими заболеваниями [1, 2]. Тревога выполняет адаптивную функцию в стрессовых обстоятельствах, но может стать травмирующим фактором в том случае, когда у нее нет мотивации, и в таком случае она представляет собой клинический синдром [3].

В период эпидемии COVID-19 увеличилась распространенность тревожных состояний, а также депрессии и агрессивных эпизодов при одновременном снижении удовлетворенности жизнью [4].

Существующие анксиолитики, среди которых и производные бензодиазепа, не лишены серьезных побочных эффектов – седации, миорелаксации, нарушений координации внимания [5].

Поиск новых соединений с противотревожной активностью среди производных различных химических классов остается актуальной задачей [6].

Простота химического синтеза и широкий спектр биологических активностей позволяет позиционировать хиноксалиновый скаффолд как перспективный с точки зрения синтеза на его основе активных фармацевтических субстанций для лечения и профилактики ряда заболеваний [7].

В НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета совместно с Северо-Кавказским зональным научно-исследовательским ветеринарным институтом были синтезированы неизвестные ранее о-хиноксалил-2-метилпроизводные β-арилэтиламинов и 2-хиноксалил-2-метил-N-метилтриптамина [8].

Для настоящей работы был получен новый ряд соединений этого типа и изучено действие таких производных на центральную нервную систему лабораторных животных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить противотревожное действие нового ряда производных C²,C³-хиноксалина под шифром ЗДМ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на 74 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г и 42 белых

мышьях-самцах массой 18–22 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово», Ленинградская область, Россия.

Животные были разделены на группы по 6 животных в каждой. Грызуны содержались в условиях вивария ВолгГМУ с естественным световым режимом при относительной влажности воздуха 40–50 % и температуре 22–24 °С на стандартной полноценной диете для лабораторных животных (ГОСТ Р 50258-92).

Эксперименты одобрены локальным этическим комитетом ВолгГМУ, Волгоград, Россия, номер протокола: IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP).

Производные C²,C³-хиноксалина под шифрами ЗДМ-3, ЗДМ-4, ЗДМ-6, ЗДМ-7, ЗДМ-8 были синтезированы НИИ физической и органической химии ЮФУ г. Ростов-на-Дону совместно с лабораторией Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института.

Для первичной оценки противотревожного действия новых соединений их доза была рассчитана эквимолярно препарату сравнения диазепаму («Реланиум», «Польфа», Польша) в дозе 1 мг/кг.

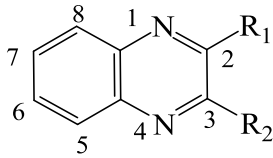
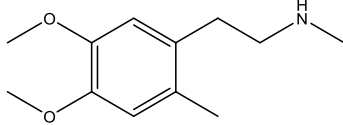
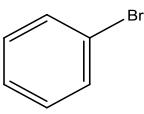
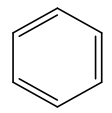
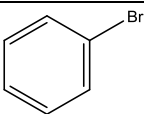
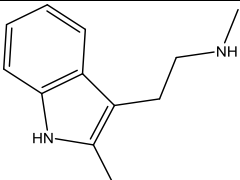
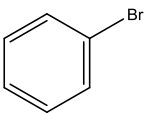
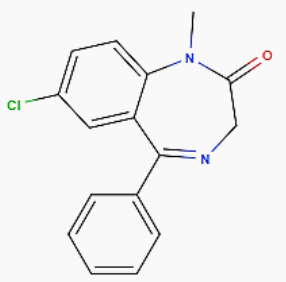
Контрольная группа животных получала растворитель (дистиллированную воду) внутрижелудочно в эквивалентном объеме.

Все соединения (табл. 1) вводили животным атравматичным металлическим зондом перорально за 30 минут до начала тестирования.

В тесте тревожно-фобического состояния животных предполагается, что для оценки эмоциональности животных необходимо учитывать их видоспецифическое реагирование на серию адекватных тест-стимулов, провоцирующих проявление основных эмоциональных состояний, таких как страх, тревожность и агрессия [9, 10].

Большинство тестов эксперимента проводятся в «Открытом поле». Тесты серии легко воспроизводимы, а полученные данные не требуют длительной обработки. Во время проведения теста крысам предъявляется два типа ситуаций, связанных с проявлением страха и тревоги: 1) столкновение с незнакомым неживым объектом или незнакомой ситуацией; 2) действие руки экспериментатора.

Химическое строение изучаемых производных C²,C³-хиноксалина и диазепама

№	Шифр	R ₁	R ₂	HX	Молекулярная масса
 <p>хиноксалин</p>					
1	ЗДМ-3	 <p>2-метил-(4,5-диметоксифенил)-N-метилэтан-1-амин</p>	 4-бромфенил	HBr	573,33
2	ЗДМ-4		 фенил	HBr	493,43
3	ЗДМ-6		CH ₃ метил	HCl	416,97
4	ЗДМ-7		 4-бромфенил	HCl	497,89
5	ЗДМ-8	 <p>2-метил-(1H-индол-3-ил)-N-метилэтан-1-амин</p>	 4-бромфенил	-	471,40
-	Диазепам	 <p>7-хлоро-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-он</p>		-	284,7

В ходе выполнения эксперимента проводится девять отдельных тестов, оценивающихся в зависимости от времени выполнения животным: 1 – латентное время спуска с платформы; 2 – латентное время прохождения через отверстие; 3 – латентное время выхода из «домика»; 4 – латентное время выхода из центра «Открытого поля». В зависимости от реакции

животного: 5 – пачение в открытом поле; 6 – пачение на действие руки экспериментатора; 7 – затаивание; 8 – вокализация; 9 – прижимание ушей.

Результаты тестов оценивались по числу баллов от 1 до 4, где 4 балла соответствуют максимально поведению подопытных животных. Далее все баллы по каждому тесту суммировались, данные

сравнивались, и проводился анализ различий между группами животных: чем больше баллов в сумме, тем выше степень тревожности животного.

Установка «Темная/светлая камера» состояла из камеры 21 × 42 × 25 см, разделенной на освещенную и темную секции перегородкой с дверью. Мышь помещали в светлую часть установки и в течение 5 минут регистрировали процент времени, проведенного животными в светлой части установки [11].

В условиях методики «Наказуемого взятия воды по Vogel» животные подвергались водной депривации на 72 ч без ограничений в корме, после чего за 48 ч до проведения теста животных на 5 мин индивидуально помещали в клетку, оснащенную поилкой и электродным полом для приучения. В экспериментальный день к поилке подключали электрод, крысу помещали в клетку на 10 мин и каждое взятие воды сопровождали электрическим разрядом (1 мА) спустя 10 с после начала приема жидкости животным [12]. Фиксировали общее количество подходов животных к поилке за период наблюдения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением теста Краскелла – Уоллиса и пост-теста Данна в программе GraphPad Prism v.7.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

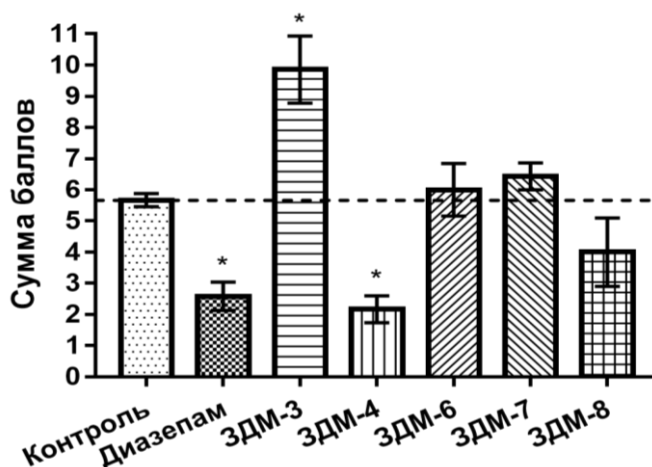
Результаты теста «Тревожно-фобическое состояние» более корректно оценивать комплексно, по сумме баллов по всем проведенным подтестам [9]. В первом тесте времени спуска с платформы наименьшую стрессированность наблюдали у крыс под влиянием диазепама и соединения ЗДМ-4: анксиолитическое

действие вещества ЗДМ-4 почти втрое превышало не только показатели группы контроля, но и препарата сравнения диазепама. Животные, получавшие соединения ЗДМ-4 и ЗДМ-8, в среднем быстрее проходили через отверстие (тест 2) по сравнению с группой контроля в 2 и 7 раз в балльном выражении, соответственно. В тесте 3-латентного времени выхода из «домика» наиболее тревожно вели себя крысы, которым вводили соединения ЗДМ-3 и ЗДМ-7, практически в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе. В остальных тестах значительного различия между экспериментальными группами обнаружено не было.

По сумме баллов в девяти тестах в группе контроля зафиксирован показатель в (5,60 ± 0,21) балла. Под влиянием диазепама в дозе 1 мг/кг показатель был снижен до (2,50 ± 0,45) балла, что значительно отличается от уровня контрольных значений. Наиболее активным по результатам данного теста можно охарактеризовать соединение ЗДМ-4, чей эффект находится на уровне группы диазепама – (2,10 ± 0,43) балла – и даже немного превышает уровень препарата сравнения.

У крыс под влиянием вещества ЗДМ-3 (9,80 ± 1,07) балла, наблюдали некоторые анксиогенные эффекты соединения – животные вели себя напряженно, боялись спускаться с платформы, а также были склонны к затаиванию и спонтанной вокализации.

В группах соединений ЗДМ-6 и ЗДМ-7 сумма баллов составила (6,00 ± 0,84) и (6,40 ± 0,42) соответственно, что незначительно выше контрольных параметров и не может характеризоваться противотревожным действием веществ. Показатели группы крыс, получавших вещество ЗДМ-8, оставались на уровне контрольных значений (4,00 ± 1,09) балла. Полученные данные представлены на рис. 1.



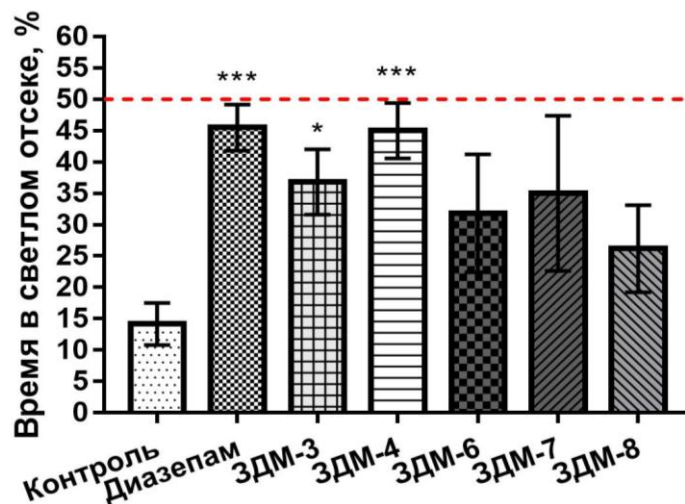
*Отличия статистически значимы по отношению к контролю, критерий Краскелла – Уоллиса и пост-тест Данна, p < 0,05.

Рис. 1. Анксиолитическое действие соединений ЗДМ-3, ЗДМ-4, ЗДМ-6, ЗДМ-7, ЗДМ-8 в сравнении с диазепамом, выраженное в сумме баллов по девяти тестам методики «Тревожно-фобическое состояние», крысы, внутрижелудочное введение, M ± SEM. Пунктиром отмечен уровень контрольных значений

По результатам теста «Темная/светлая камера» под влиянием исследуемых соединений время в светлом отсеке было повышено относительно контроля.

В то же время противотревожный эффект, сопоставимый с диазепамом, был отмечен лишь в группах соединений ЗДМ-3 и ЗДМ-4.

Таким образом, анксиогенное действие соединения ЗДМ-3 не подтвердилось, в то время как соединение ЗДМ-4 в условиях двух неконфликтных методик проявило анксиолитический эффект на уровне диазепама (рис. 2).



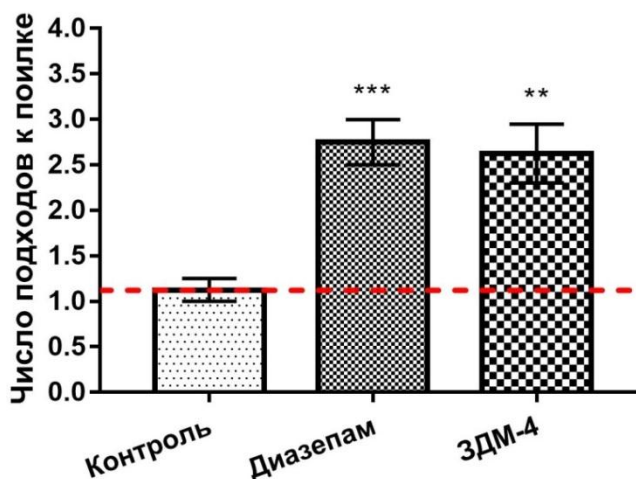
*Отличия статистически значимы по отношению к контролю, критерий Краскелла – Уоллиса и пост-тест Данна, $p < 0,05$.

Рис. 2. Анксиолитическое действие соединений ЗДМ-3, ЗДМ-4, ЗДМ-6, ЗДМ-7, ЗДМ-8 в сравнении с диазепамом, в тесте «Темная/светлая камера», мыши, внутрижелудочное введение, $M \pm SEM$.

Пунктиром отмечен уровень контрольных значений

Для соединения с наибольшей противотревожной активностью под шифром ЗДМ-4 был проведен конфликтный тест «Наказуемого взятия воды по Vogel» для подтверждения выявленной активности.

Под действием соединения ЗДМ-4 в дозе 3 мг/кг, эквимолярной диазепаму в дозе 1 мг/кг, животные статистически значимо чаще подходили к поилке, чем в группе контроля, и регистрируемый показатель не уступал препарату сравнения диазепаму (рис. 3).



*Отличия статистически значимы по отношению к контролю, критерий Краскелла – Уоллиса и пост-тест Данна, $p < 0,05$.

Рис. 3. Анксиолитическое действие соединения ЗДМ-4 в сравнении с диазепамом в тесте «Наказуемое взятие воды по Vogel», крысы, внутрижелудочное введение, $M \pm SEM$. Пунктиром отмечен уровень контрольных значений

Согласно полученным данным, можно отметить, что для соединения ЗДМ-8 с индольным циклом

в R_1 положении не было отмечено высокой анксиолитической активности в условиях данного теста,

несмотря на наличие 4-бромфенила в R₂, как и у наиболее активного соединения ЗДМ-4. Наиболее перспективным для проявления противотревожной активности новых производных C², C³-хиноксалина является присутствие в положении 1 2-метил-(4,5-диметоксифенил)-N-метилэтан-1-амин, хотя строение радикала R₂ для таких производных также имеет большое значение. Наличие в C²-положении скаффолда фенильного (ЗДМ-4) радикала являлось фактором проявления анксиолитического эффекта соединений на уровне препарата сравнения диазепама, в то время как введение атома Br в пара-положение фенильного радикала (ЗДМ-3) приводило к проявлению эффектов под влиянием соединений, близкому к анксиогенному. Можно отметить, что соединения ЗДМ-3 и ЗДМ-7 отличаются только кислотным остатком, при этом уровень эффекта соединения ЗДМ-3 превышает контрольные значения, а соединения ЗДМ-7 соответствует им. В структуре соединения ЗДМ-6 присутствует метильный заместитель в C³-положении – неполярный, как и у вещества ЗДМ-4, однако для соединения ЗДМ-6 не отмечено выраженного противотревожного свойства. Таким образом, присутствие фенильного заместителя в C³-положении, не содержащего элементы с отчетливой электроотрицательностью, а также 2-метил-(4,5-диметоксифенил)-N-метилэтан-1-амин в положении C² положительно влияло на проявление противотревожной активности новых производных хиноксалина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было проведено изучение анксиолитической активности нового ряда C², C³-производных хиноксалина под шифрами ЗДМ-3, ЗДМ-4, ЗДМ-6, ЗДМ-7, ЗДМ-8 в сравнении с диазепамом в условиях тестов «Тревожно-фобическое состояние» и «Темная/светлая камера». По результатам исследования показано, что транквилизирующий эффект соединения ЗДМ-4 можно оценить как высокий и сопоставимый с препаратом сравнения диазепамом. Можно отметить, что присутствие в положении C³ хиноксалинового скаффолда неполярных заместителей приводит к выраженной анксиолитической активности новых соединений. Соединение ЗДМ-4 представляет интерес для дальнейшего доклинического изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Александровский Ю.А. Социогенные психические расстройства // Российский психиатрический журнал. 2014. № 3. С. 19–23.
2. Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. Treatment of anxiety disorders // *Dialogues Clin Neurosci.* 2017. No. 19 (2). С. 93–107.

3. Anxiolytic activity of aqueous extract of *Camellia sinensis* in rats / R. Shastry, S.D. Ullal, S. Karkala [et al.] // *Indian J Pharmacol.* 2016. No. 48 (6). С. 681–686.

4. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide // *Sleep Med.* 2020. No. 70. С. 124.

5. Анксиолитическая активность производных 11Н-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]диазепино[1,2-а]бензимидазола и 2-меркаптобензимидазола / А.А. Спасов, О.Н. Жуковская, Д.В. Мальцев [и др.] // *Биоорг. хим.* 2020. Т. 46, № 1. С. 92–100.

6. Анксиолитическая активность нового производного диазепино[1,2-а]бензимидазола – соединения ДАБ-19 / М.В. Мирошников, Д.В. Мальцев, А.А. Спасов [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020. Т. 83, № 10. С. 3–8.

7. González M., Cerecetto H. Quinoxaline derivatives: A patent review (2006–present) // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2012. No. 22. С. 1289–1302.

8. New route to bioactive 2-(hetero)arylethylamines via nucleophilic ring opening in fused 7-acyl-2,3-dihydroazepines / A.A. Zubenko, A.S. Morkovnik, L.N. Divaeva [et al.] // *Mendeleev Commun.* 2020. No. 30. С. 28–30.

9. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р. Антагонист рецепторов кортиколиберина астрессин снимает тревожно-фобические состояния у крыс, выращенных в социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016. Т. 14, № 4. С. 24–29.

10. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А. Экспериментальное исследование нового анксиолитика транквиридина // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2016. Т. 15, № 2. С. 5–14.

11. Takao K., Miyakawa T. Light/dark transition test for mice // *J Vis Exp.* 2006. No. 1. P. 104.

12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.

REFERENCES

1. Alexandrovsky Yu.A. Sociogenic mental disorders. *Rossiyskiy psikiatricheskii zhurnal = Russian Psychiatric Journal.* 2014;3:19–23. (In Russ.).
2. Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):93–107.
3. Shastry R., Ullal S.D., Karkala S., Rai S., Gadgade A. Anxiolytic activity of aqueous extract of *Camellia sinensis* in rats. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(6):681–686.
4. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med.* 2020;70:124.
5. Spasov A.A., Zhukovskaya O.N., Maltsev D.V. et al. Anxiolytic activity of 11H-2,3,4,5-tetrahydro[1,3]diazepino[1,2-a]benzimidazole and 2-mercaptobenzimidazole derivatives. *Bioorg. khim. = Bioorg. chem.* 2020;46(1):92–100. (In Russ.).
6. Miroshnikov M.V., Maltsev D.V., Spasov A.A. et al. Anxiolytic activity of a new derivative of diazepino[1,2-a]benzimidazole – compound DAB-19. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2020;83(10):3–8. (In Russ.).

7. González, M., Cerecetto, H. Quinoxaline derivatives: A patent review (2006–present). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2012;22:1289–1302.

8. Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Demidov O.P., Sochnev V.S., Borodkina I.G., Drobin Y.D., Spasov A.A. New route to bioactive 2-(hetero)arylethylamines via nucleophilic ring opening in fused 7-acyl-2,3-dihydroazepines. *Mendeleev Commun.* 2020;30:28–30.

9. Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Bychkov E.R. Cortico-liberin receptor antagonist astressin relieves anxiety-phobic conditions in rats raised in social isolation. *Obzory po klinicheskoy*

farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2016;14(4):24–29. (In Russ.).

10. Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A. Experimental study of a new anxiolytic tranquiridine. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoj akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2016;15(2):5–14. (In Russ.).

11. Takao K., Miyakawa T. Light/dark transition test for mice. *J Vis Exp.* 2006;1:104.

12. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. A.N. Mironov (ed.). Moscow: Grif i K. Publ, 2013. 944 p. (In Russ.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Дмитрий Васильевич Мальцев – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, maltsevdmitriy@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2005-6621>

Александр Алексеевич Спасов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, aspasov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Мария Олеговна Скрипка – ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, rete.mirabile.renis@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4173-7143>

Михаил Владимирович Мирошников – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, mihailmiroshnikov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

Людмила Николаевна Диваева – кандидат химических наук, сотрудник лаборатории органического синтеза, Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Ростов-на-Дону, Россия, divaevaln@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7275-0797>

Анатолий Савельевич Морковник – доктор химических наук, сотрудник лаборатории органического синтеза, Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Ростов-на-Дону, Россия, asmork2@ipoc.sfedu.ru

Александр Александрович Зубенко – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал Федерального Ростовского аграрного научного центра, Ростов-на-Дону, Россия; alexandrzubenko@yandex.ru

Александр Иванович Клименко – ВРИО директора Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института – филиала Федерального Ростовского аграрного научного центра, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, академик РАН, Новочеркасск, Россия; dzni@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1884-6114>

Статья поступила в редакцию 25.03.2022; одобрена после рецензирования 13.04.2022; принята к публикации 30.05.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Dmitry V. Maltsev – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, maltsevdmitriy@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2005-6621>

Alexander A. Spasov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, aspasov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Maria O. Skripka – Assistant of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, rete.mirabile.renis@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4173-7143>

Mikhail V. Miroshnikov – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, mihailmiroshnikov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

Lyudmila N. Divaeva – Candidate of Chemical Sciences, Employee of the Laboratory of Organic Synthesis, Scientific Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Rostov-on-Don, Russia, divaevaIn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7275-0797>

Anatoly S. Morkovnik – Doctor of Chemical Sciences, Employee of the Laboratory of Organic Synthesis, Scientific Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Rostov-on-Don, Russia, asmork2@ipoc.sfedu.ru

Alexander A. Zubenko – Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, North Caucasus Zonal Research Veterinary Institute – Branch of the Federal Rostov Agricultural Research Center, Rostov-on-Don, Russia; alexsandrzubenko@yandex.ru

Alexander I. Klimenko – Acting Director of the North Caucasus Zonal Veterinary Research Institute, Novocherkassk, Russia, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Rostov-on-Don, Russia; dzni@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1884-6114>

The article was submitted 25.03.2022; approved after reviewing 13.04.2022; accepted for publication 30.05.2022.