

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.07

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-134-140

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО ХИНОКСАЛИНА С АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

М.О. Скрипка^{1,2}, Д.В. Мальцев^{1,2}, А.А. Спасов^{1,2,3}, М.А. Перфильев^{1,3}

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

³Научный центр инновационных лекарственных средств, Волгоград, Россия

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

Аннотация. Были изучены взаимодействия соединения ЗДМ-81 с некоторыми нейромедиаторными системами центральной нервной системы с применением методик *in vivo*. Показано, что соединение ЗДМ-81 способно пролонгировать и потенцировать эффекты 5-гидрокситриптофана, несколько снижает каталепсию, вызванную галоперидолом, не влияет на гипотермическое действие клофелина, а также действие соединения ЗДМ-81 блокируется флумазенилом. Таким образом, для изучаемого вещества показан серотонинергический, ГАМК-ергический и слабый дофаминергический путь реализации действия, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: фармакологический анализ, флумазенил, 5-ГТФ, анксиолитик, галоперидол, хиноксалины

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

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF THE MECHANISMS OF ACTION OF A QUINOXALINE DERIVATIVE WITH ANXIOLYTIC PROPERTIES

M.O. Skripka^{1,2}, D.V. Maltsev^{1,2}, A.A. Spasov^{1,2,3}, M.A. Perfiliev^{1,3}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

³Scientific Center of Innovative Medicines, Volgograd, Russia

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

Abstract. The interactions of compound ZDM-81 with some CNS neurotransmitter systems were studied using *in vivo* methods to evaluate the interaction of the compound with dopaminergic (catalepsy, induced with haloperidol), adrenergic (clonidine hypothermia), GABAergic (test of interaction with flumazenil) and serotonergic (5-hydroxytryptophan hyperkinesis) systems. It was shown that the ZDM-81 compound is able to prolong and potentiate the effects of 5-hydroxytryptophan, reduces catalepsy caused by haloperidol, does not affect the hypothermic effect of clonidine, and the effect of the ZDM-81 compound is blocked by flumazenil. Thus, for the studied substance, a serotonergic, GABAergic, and weak dopaminergic pathway for the realization of the action was shown, which requires further research.

Keywords: pharmacological analysis, flumazenil, 5-GTP, anxiolytic, haloperidol, quinoxalines

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

В ранее проведенных исследованиях показан C²,C³-хиноксалина под шифром ЗДМ [1]. Для дальнейшего изучения средства для терапии патологической

тревожности необходимо уточнение возможных механизмов реализации эффекта наиболее активного соединения ЗДМ-81. С целью выполнения поставленной задачи был выбран перечень методик фармакологического анализа, определяющий влияние соединения на серотонин-, дофамин-, ГАМК- и адренергическую системы [2, 3, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать взаимодействие производного хиноксалина с анксиолитической активностью соединения 2-(2-[[3-(4-третбутилфенил)хиноксалин-2-ил]метил]-4,5-диметоксифенил)-N-метилэтан-1-амин гидрохлорид с основными лигандами нейромедиаторных систем *in vivo* методами фармакологического анализа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г и 60 белых мышах-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 НЦИЛС ВолгГМУ с естественным световым режимом при относительной влажности воздуха 40–50 % и температуре 22–24 °C на стандартной полнорационной диете для лабораторных животных (ГОСТ Р 50258-92). Эксперименты одобрены локальным этическим комитетом ВолгГМУ, Волгоград, Россия, номер протокола: IRB 00005839 IORG 0004900 (ONHRP). Производное C²,C³-хиноксалина под шифром ЗДМ-81 было синтезировано НИИ физической и органической химии ЮФУ г. Ростов-на-Дону совместно с лабораторией Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института¹.

Для первичной оценки взаимодействия соединения ЗДМ-81 с ГАМК-ергической системой в исследованиях на мышах использовался тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» с применением антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила (ACS, США, 1 мг/кг). В качестве препарата сравнения использован диазепам (1 мг/кг). Доза ЗДМ-81 была рассчитана эквивалентно диазепаму и составила 1,75 мг/кг. Животным контрольной группы вводили растворитель (дистиллированную воду) в эквивалентном объеме:

¹ Выражаем глубокую признательность научным сотрудникам НИИ физико-органической химии Южного Федерального университета Диваевой Л.Н. и Морковнику А.С., Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института Зубенко А.А. и Клименко А.И. за предоставление субстанции для исследований.

0,1 мл на 10 г веса животного. Опытные группы получали: 1) диазепам (1 мг/кг); 2) диазепам (1 мг/кг) и флумазенил (1 мг/кг, за 30 минут до введения диазепам); 3) ЗДМ-81 (1,75 мг/кг); 4) ЗДМ-81 (1,75 мг/кг) и флумазенил (1 мг/кг, за 30 минут до введения ЗДМ-81). Все вещества вводились мышам атравматичным зондом внутрижелудочно, тестовое наблюдение начиналось через 30 мин после их введения. Регистрировалось время (с) пребывания мышей в открытом рукаве установки [5].

Методика 5-гидрокситриптофанового гиперкинеза связана со способностью 5-гидрокситриптофана в дозе 200–300 мг/кг активировать 5-HT_{2A} серотониновые рецепторы, что приводит к периодическим встряхиваниям головой у экспериментальных животных [6]. Эксперимент проводился на 12 белых мышах-самцах, разделенных случайным образом на две группы (контрольную и опытную, n = 6). В эксперименте использованы: 1) группа контроля (5-ГТФ, Sigma, США, 300 мг/кг, в/б); 2) опытная группа (ЗДМ-81, 17,5 мг/кг, в/ж, за 30 мин до введения 5-ГТФ). Число встряхиваний головой оценивалось каждые 10 минут в экспериментальных группах на протяжении 60 мин после введения 5-ГТФ [2]. Оценка результатов теста проводилась путем сравнения параметров опытной группы с контролем.

Тест «Галоперидоловой каталепсии» основан на свойстве типичных нейролептиков (трифтазин, этаперазин, галоперидол) угнетать двигательную активность и ориентировочные рефлексы животных, а также вызывать каталепсию *in vivo*, что обусловлено блокированием D₂-рецепторов [7]. Тестирование проводилось на 12 крысах-самцах (n = 6). Соединение ЗДМ-81 вводили внутрижелудочно в дозе 17,5 мг/кг, группа контроля получала дистиллированную воду. Через 60 мин производилась инъекция галоперидола внутривенно в дозе 3 мг/кг. Степень каталепсии оценивали по способности крысы сохранять заданную позу в течение 15 с через 15, 30, 45, 60 и 120 мин после введения галоперидола по балльной шкале [8]: 1 балл – передняя лапа крысы слегка отведена и помещается на подставку высотой 3 см; 2 балла – крыса стоит на задних лапах, одна передняя помещена на подставку высотой 10 см; 3 балла – крыса стоит на передних лапах, одна задняя лапа помещена на подставку высотой 10 см. О способности нового соединения блокировать дофаминергические рецепторы 2-го типа судили по изменению выраженности каталептогенной реакции в опытных группах по отношению к контролю [9].

Для выявления возможного фармакологического взаимодействия с пресинаптическими α₂-адренорецепторами изучалась способность соединений влиять

на гипотермическое действие клофелина [7]. Исследование выполняли на 18 крысах-самцах ($n = 6$). Группа интактного контроля не получала соединений, группа негативного контроля получала клофелин внутрибрюшинно в дозе 0,1 мг/кг, опытная группа получала клофелин внутрибрюшинно в дозе 0,1 мг/кг, а также ЗДМ-81 в дозе 17,5 мг/кг. Ректальную температуру животных оценивали с применением электронного термометра OMRON (Япония) каждые 30 мин эксперимента в течение 2 часов. О влиянии соединений на α_2 -адренорецепторы судили по изменению эффектов опытных групп относительно групп контроля.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением критерия Краскелла – Уоллиса с посттестом Данна для множественных непараметрических сравнений, а также теста Манна – Уитни для парных непараметрических сравнений, реализованных в ПО GraphPad Prism v. 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

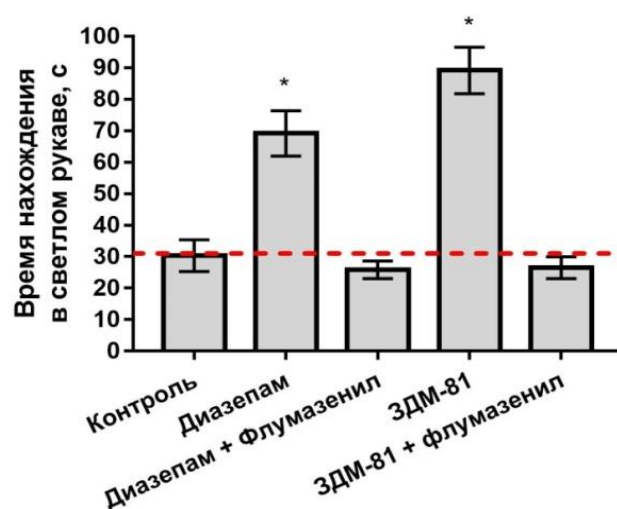
По результатам исследования взаимодействия соединения ЗДМ-81 с флумазенилом в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» показано, что

время пребывания мышей в светлом рукаве ПКЛ в группе контроля составило ($30,3 \pm 5,01$) с, в группе диазепама – ($69,2 \pm 7,20$) с. Под действием флумазенила (1 мг/кг) эффекты диазепама были снижены до уровня контрольных значений – ($25,8 \pm 2,76$) с.

В группе экспериментального соединения ЗДМ-81 наблюдались аналогичные закономерности: под влиянием флумазенила среднее время пребывания животных на открытых пространствах составило ($26,5 \pm 3,42$) с, в то время как исходное значение для экспериментального соединения находилось на уровне ($89,2 \pm 7,41$) с.

Для групп диазепама и субстанции ЗДМ-81 показана достоверность различий с группой контроля, в то время как под действием флумазенила эффекты вещества ЗДМ-81 и диазепама соответствовали уровню активности группы контроля.

Полученные данные позволяют сделать вывод о некотором ГАМК-ергическом влиянии изучаемого экспериментального соединения ЗДМ-81 в сравнении с бензодиазепиновым анксиолитиком диазепамом в дозе 1 мг/кг (рис. 1).



*Отличия статистически значимы по отношению к контролю ($p < 0,05$, критерий Краскелла – Уоллиса с посттестом Данна), пунктиром отмечен уровень контрольных значений.

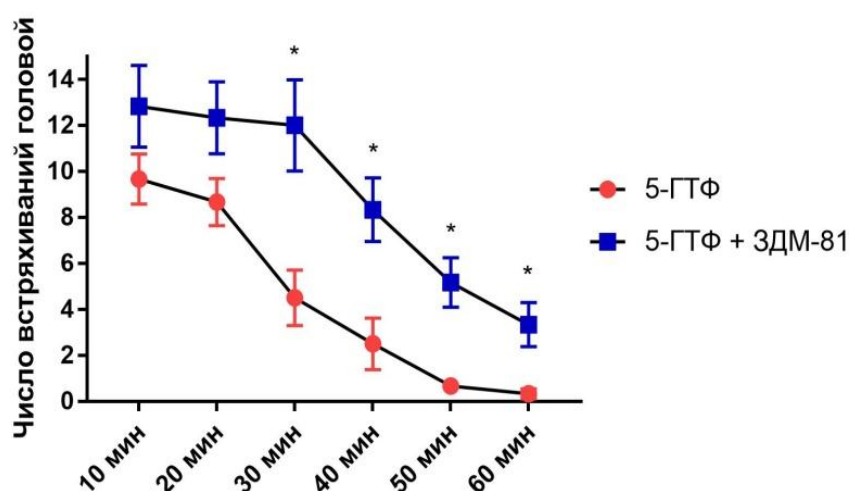
Рис. 1. Влияние флумазенила (в дозе 1 мг/кг, внутрибрюшинное введение) на проявление анксиолитической активности диазепама (в дозе 1 мг/кг, внутривенное введение) и соединения ЗДМ-81 (в дозе 17,5 мг/кг, внутривенное введение) в установке «Приподнятый крестообразный лабиринт» (мыши, $M \pm SEM$)

В группе мышей, получавших 5-гидрокситриптофан внутрибрюшинно в дозе 300 мг/кг, число встряхиваний головой составило в среднем ($9,7 \pm 1,08$) на 10-й минуте наблюдения. Через 20 мин после введения 5-ГТФ показатель оставался на том же уровне – ($9,20 \pm 0,74$), а к 30-й минуте снизился до ($6,20 \pm 1,35$).

Еще через 10 мин, на 40-й минуте эксперимента число встряхиваний головой составило ($1,60 \pm 0,33$), а к 60-й минуте теста – ($0,30 \pm 0,21$). Таким образом, 5-НТ_{2A}-активирующее действие 5-ГТФ наблюдалось на наиболее высоком уровне до 20-й минуты теста, после чего уменьшалось в 1,5 раза на 30-й минуте и плавно

убывало на протяжении оставшегося времени тестирования. Под действием соединения ЗДМ-81 показатель был на более высоком уровне, чем в исходной группе: на 10-й минуте теста число встряхиваний головой составило ($13,70 \pm 0,95$), на 20-й – ($13,70 \pm 1,05$), а на 30-й – ($12,50 \pm 2,21$), что свидетельствует о потенцировании эффекта агониста серотониновых рецепторов 5-ГТФ под влиянием экспериментального соединения. К 40-й минуте тестирования показатель наблюдался на уровне ($10,00 \pm 0,57$), что гораздо больше, чем в референсной группе 5-ГТФ – ($1,60 \pm 0,33$). К концу наблюдения, на 60-й минуте, параметр составил ($5,60 \pm 0,88$ – $0,66$),

что в сравнении с исходными значениями позволяет предположить пролонгирование присущих 5-ГТФ эффектов в условиях данного теста. По результатам проведенного исследования можно предположить потенцирование эффектов 5-ГТФ в дозе 300 мг/кг под действием соединения с анксиолитической активностью ЗДМ-81 на протяжении всего периода наблюдения (60 мин), а также пролонгирование действия 5-HT_{2A}-агониста 5-ГТФ на временном промежутке 40–60 мин наблюдения в тесте «5-гидрокситриптофановый гиперкинез». Сводные данные о проведенном эксперименте приведены на рис. 2.



*Отличия статистически значимы по отношению к группе 5-ГТФ ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни), пунктиром помечен уровень контрольных значений.

Рис. 2. Влияние соединения ЗДМ-81 (в дозе 17,5 мг/кг, внутрижелудочное введение) на выраженность гиперкинезии, вызванной 5-гидрокситриптофаном (5-ГТФ, в дозе 300 мг/кг, внутрибрюшинное введение; мыши, $M \pm SEM$)

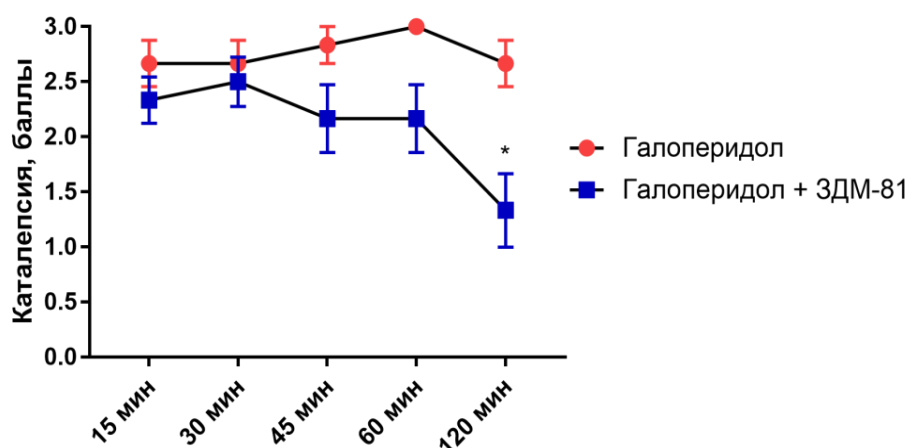
Галоперидол является типичным антипсихотическим препаратом, механизм действия которого связан с блокированием D₂-дофаминергических рецепторов ЦНС.

Под его влиянием выраженность стереотипии крыс через 15 мин после введения галоперидола в дозе 3 мг/кг соответствовала ($2,60 \pm 0,21$) баллам, в то время как в группе крыс, которым вводили дополнительно субстанцию ЗДМ-81, показатель составил ($2,30 \pm 0,21$) балла. Через 30 мин теста уровень эффекта галоперидола не изменился, а в группе соединения ЗДМ-81 стал равен ($2,50 \pm 0,22$) баллам. Катаlepsия под влиянием галоперидола стала выраженнее к 45-й минуте эксперимента – ($2,80 \pm 0,16$) балла, в параллельной группе, получавшей экспериментальное соединение ЗДМ-81, в данной временной точке величина эффекта была равна ($2,20 \pm 0,30$) балла. Через час тестирования в группе

галоперидола был зарегистрирован максимальный балл по расчетной шкале – ($3,00 \pm 0,01$) балл, в группе соединения ЗДМ-81 уровень катаlepsии упал до ($2,20 \pm 0,30$) баллов, что достоверно отличается от референсной группы. Через 2 ч после введения крысам соединений уровень эффекта галоперидола был вдвое выше, чем вещества под шифром ЗДМ-81: ($2,60 \pm 0,21$) балла против ($1,33 \pm 0,33$) в опытной группе.

По результатам проведенного тестирования было отмечено, что соединение ЗДМ-81 характеризуется антагонистическим взаимодействием с галоперидолом в дозе 3 мг/кг после 60 мин введения препаратов опытным крысам.

Полученные данные могут свидетельствовать о некотором дофаминергическом действии изучаемой экспериментальной субстанции в тесте катаlepsии, вызванной галоперидолом (рис. 3).



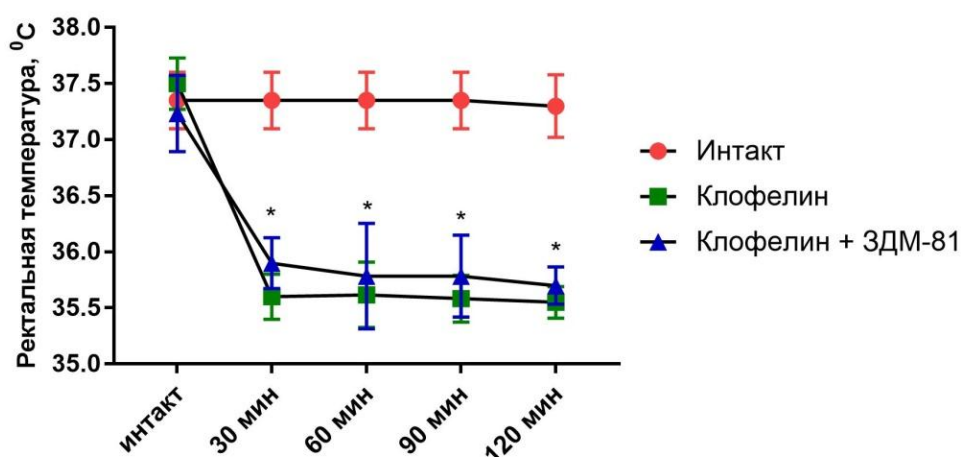
*Отличия статистически значимы по отношению к группе галоперидола ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни).

Рис. 3. Изменение каталептогенного эффекта галоперидола (в дозе 3 мг/кг, внутрибрюшинное введение) при введении соединения ЗДМ-81 (в дозе 17,5 мг/кг, внутривенное введение, крысы, $M \pm SEM$)

Ректальная температура intactных мышей составила ($37,30 \pm 0,25$) °C и оставалась примерно на том же уровне до конца эксперимента, составив ($36,50 \pm 0,24$) °C на 120-й минуте теста. В группе мышей, которым вводили клофелин в дозе 0,1 мг/кг, ректальная температура падала на 30-й минуте эксперимента до ($35,60 \pm 0,20$) °C и оставалась на том же уровне до 120-й минуты. Под действием изучаемого соединения в группе мышей, получавших соединение ЗДМ-81 и клофелин, величина ректальной температуры животных приблизительно соответствовала данным группы клофелина. Через 30 мин после введения животным соединения ЗДМ-81

совместно с клофелином уровень ректальной температуры составил ($35,50 \pm 0,44$) °C, через час – ($35,80 \pm 0,47$) °C, через 1,5 часа – ($35,80 \pm 0,36$) °C и через 2 часа – ($35,70 \pm 0,16$) °C. Начиная с 30-й минуты теста наблюдалось достоверное различие между группами клофелина и соединения ЗДМ-81 с контрольными значениями. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния экспериментального соединения на α_2 -адренорецепторы в сравнении с клофелином в дозе 0,1 мг/кг (рис. 4).

Сводные данные о проведенном исследовании приведены в таблице.



*Отличия статистически значимы по отношению к группе интактного контроля ($p < 0,05$, критерий Краскелла – Уоллиса с поправкой Данна).

Рис. 4. Изменение гипотермического эффекта клофелина (в дозе 0,1 мг/кг, внутрибрюшинное введение) при введении соединения ЗДМ-81 (в дозе 17,5 мг/кг, внутривенное введение, мыши, $M \pm SEM$)

**Взаимодействие соединения ЗДМ-81 с различными агонистами и антагонистами
медиаторных систем ЦНС *in vivo***

Регистрируемый параметр	Зарегистрированный эффект
<i>Адренергическая система</i>	
Клофелиновая гипотермия	отсутствие
<i>Дофаминергическая система</i>	
Галоперидоловая катаlepsия	↓
<i>Серотонинергическая система</i>	
5-гидрокситриптофановый гиперкинез	↑
<i>ГАМК-ергическая система</i>	
Тест взаимодействия с флумазенилом	↓

Примечание. ↑ – усиление эффекта; ↓ – ослабление эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В тесте «5-гидрокситриптофановый гиперкинез» зарегистрировано потенцирование и пролонгирование эффектов 5-ГТФ, что позволяет предположить наличие 5-HT_{2A}-серотонинергического действия соединения ЗДМ-81. В тесте взаимодействия с антагонистом бензодиазепинового сайта ГАМК рецепторов флумазенилом показано блокирование указанным антагонистом эффекта экспериментальной субстанции ЗДМ-81, что может свидетельствовать о связи между реализацией эффекта соединения ЗДМ-81 и ГАМК-ергической системы. По результатам теста «Катаlepsии, вызванной галоперидолом» можно предположить некоторое влияние изучаемой субстанции на D₂-дофаминергическую систему, что требует дальнейшего изучения и уточнения. В тесте клофелиновой гипотермии действие субстанции ЗДМ-81 может быть охарактеризовано как не связанная с влиянием на α₂-адренорецепторы и косвенные адреноблокирующие системы. По результатам проведенного исследования взаимодействия соединения ЗДМ-81 с основными агонистами и антагонистами различных нейромедиаторных систем *in vivo* было установлено, что для экспериментальной субстанции характерно влияние на серотонинергическую, ГАМК-ергическую и дофаминергическую системы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Оценка анксиолитического потенциала новых производных C²,C³-хиноксалина / Д.В. Мальцев, А.А. Спасов, М.О. Скрипка [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. Т. 19, № 2. С. 135–142.
2. Анализ взаимодействия производного диазепино[1, 2-а]бензимидазола соединения ДАБ-21 с основными лигандами нейромедиаторных систем / Д.В. Мальцев, А.А. Спасов, М.В. Мирошников [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. № 1 (77). С. 131–136.

3. Антидепрессивная активность и потенциальные механизмы действия производного диазепинобензимидазола ДАБ-19 / А.А. Спасов, Д.В. Мальцев, М.В. Мирошников [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83, № 4. С. 31–36.

4. Мифтахова А.Ф., Никитина И.Л., Габидуллин Р.А. Изучение механизма антидепрессивного действия нового производного 1-(тиетанил-3)имидазолов в тестах нейрофармакологического взаимодействия // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. № 1 (91).

5. Коновалова Д.С., Коновалов Д.А. Количественное определение флавоноидов в траве пиретрума девичьего // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2011. С. 117–118.

6. Brainstem serotonergic hyperinnervation modifies behavioral supersensitivity to 5-hydroxytryptophan in the rat / M.R. Pranzatelli [et al.] // Developmental Brain Research. 1989. Т. 50. № 1. С. 89–99.

7. Андреева Н.И. Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. С. 244–253.

8. Cox B., Potkonjak D. The effect of ambient temperature on the actions of tremorine on body temperature and on the concentration of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine in rat brain // British Journal of Pharmacology and Chemotherapy. 1967. Т. 31, № 2. С. 356.

9. Мнемотропная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола / И.А. Трегубова и др. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4. С. 10.

REFERENCES

1. Maltsev D.V., Spasov A.A., Skripka M.O. et al. Estimation of anxiolytic adjacency of new C²,C³-quinoxaline derivatives. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo*

universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University. 2022;19(2);135–142. (In Russ.).

2. Maltsev D.V., Spasov A.A., Miroshnikov M.V. et al. Analysis of the interaction of the diazepino[1,2-a]benzimidazole derivative of the DAB-21 compounds with active ligands of neurotransmitter systems. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2021;1(77);131–136. (In Russ.).

3. Spasov A.A., Maltsev D.V., Miroshnikov M.V. et al. Antidepressant activity and potential mechanisms of action of the diazepam benzimidazole derivative DAB-19. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020;83(4);31–36. (In Russ.).

4. Miftakhova A.F., Nikitina I.L., Gabidullin R.A. Study of the mechanism of antidepressant action of a new derivative of 1-(thietanyl-3)imidazoles in tests of neuropharmacological interaction. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2021;1(91). (In Russ.).

5. Konovalova D.S., Konovalov D.A. Quantitative determination of flavonoids in the herb pyrethrum maidenhair. *Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii: Sbornik nauchnykh trudov = Development, research*

and marketing of new pharmaceutical products: Collection of scientific papers. Pyatigorsk; Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy Publ., 2011:117–118. (In Russ.).

6. Pranzatelli M.R. et al. Brainstem serotonergic hyperinnervation modifies behavioral supersensitivity to 5-hydroxytryptophan in the rat. *Developmental Brain Research*. 1989;50(1);89–99.

7. Andreeva N.I. Guidelines for the study of antidepressant activity of pharmacological substances. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv = Guide to the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. R.U. Khabrieva (ed.). 2nd ed., revised. and additional. Moscow; OJSC "Publishing House" Medicine, 2005;244–253. (In Russ.).

8. Cox B., Potkonjak D. The effect of ambient temperature on the actions of tremorine on body temperature and on the concentration of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine in rat brain. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1967;31(2);356.

9. Tregubova, I. A. et al. Mnemotropic and anxiolytic activity of mexidol and enoxifol. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye = Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2015;4;10. (In Russ.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

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

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

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

Максим Алексеевич Перфильев – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5326-3299>, maxim.firu@yandex.com

Статья поступила в редакцию 21.06.2022; одобрена после рецензирования 07.07.2022; принята к публикации 23.08.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

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

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

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

Maxim A. Perfiliev – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5326-3299>, maxim.firu@yandex.com

The article was submitted 21.06.2022; approved after reviewing 07.07.2022; accepted for publication 23.08.2022.