

**ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY**

**ОЦЕНКА АНТИДЕПРЕССАНТНОГО, АДАПТОГЕННОГО И АНАЛЕПТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА  
ОТДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,1-В][1,3,5]ТИАДИАЗИНА: ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ  
СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Обзор

**Некраса И.А.<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-9980-126x;

<sup>1</sup> Дмитровская областная больница, Дмитров, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (ivannekrasa[at]mail.ru)

**Аннотация**

Производные тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина представляют новый перспективный класс гетероциклических соединений с широким спектром биологических эффектов. Проведен предикторный анализ четырех образцов производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина, по результатам которого предсказано наличие у соединений широкого спектра биологической активности и высокий профиль безопасности. Изучаемые образцы обладают низкой острой оральной токсичностью, низкой эмбрио- и фетотоксичностью по результатам доклинических исследований. Присутствие антидепрессантных свойств у указанных образцов выявлено при проведении на лабораторных крысах теста форсированного плавания. Наличие адаптогенной активности подтверждено путем выполнения модифицированного теста форсированного плавания с дополнительным грузом. Производные тиадиазина продемонстрировали выраженный аналептический эффект на модели тиопенталового наркоза.

**Ключевые слова:** производные тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина, токсичность, антидепрессантная активность, аналептическая активность, адаптогенная активность.

**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**

Review article

**Nekrasa I.A.<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-9980-126x;

<sup>1</sup> Dmitrov Regional Hospital, Dmitrov, Russian Federation

\* Corresponding author (ivannekrasa[at]mail.ru)

**Abstract**

Tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives represent a new promising class of heterocyclic compounds with a wide range of biological effects. A predictor analysis of four samples of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives has been carried out and the results predicted the compounds to have a broad spectrum of biological activity and a high safety profile. The studied samples have low acute oral toxicity, low embryo- and fetotoxicity according to the results of preclinical studies. The presence of antidepressant properties in the above samples was revealed during the forced swim test in laboratory rats. The presence of adaptogenic activity was confirmed by performing a modified forced swimming test with additional weight. Thiadiazine derivatives demonstrated a pronounced analeptic effect on the model of thiopental anaesthesia.

**Keywords:** tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives, toxicity, antidepressant activity, analeptic activity, adaptogenic activity.

**Введение**

В связи со своей высокой биологической активностью, востребованностью в сельском хозяйстве и медицине производные 1,3,5-тиадиазина, представляющие собой гетероциклические соединения, открывают возможность для проведения перспективных исследований. На сегодняшний день наиболее изученными представителями производных тиадиазина являются 3,5-дизамещенных тетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-тионов, обладающие широким спектром биологических эффектов. Они обладают антифибринолитическими, противотуберкулезными, фунгицидными, бактерицидными, антигельминтными, противоопухолевыми, гипергликемическими и многими другими свойствами. Противогрибковый препарат Сульбентин, как и многие другие ТГТТ, является активным антидерматофитом [1], [2].

Современные данные в отношении производных 1,3,5-тиадиазина позволяют с уверенностью говорить об их широкой биологической активности. При этом их эффекты на организм человека и лабораторных животных, используемых в доклинических исследованиях, изучены довольно слабо. Все вместе это открывает перспективы для поиска и исследования производных 1,3,5-тиадиазина на предмет наличия полезных фармакологических свойств.

**Основная часть**

Доклинические лабораторные исследования проводились на белых беспородных крысах на базе вивария и лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Проведенные эксперименты соответствовали правилам качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н),

Хельсинской декларации (2000), Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Перед началом каждого эксперимента лабораторные крысы находились в карантине на протяжении 10 – 14 дней.

В доклинических исследованиях использовались производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина с лабораторным шифрами TD-0164, TD-0348, TD-0470 и TD-0479, синтезированные по некатализируемой реакции Манниха замещенных тетрагидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолина с первичными аминами и избытком формальдегида [3], на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля коллективом авторов: д.хим.н. проф. Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д.хим.н., проф. Доценко Виктор Викторович и к.хим.н. доц. Фролов Константин Александрович.

Предикторный анализ *in silico* четырех химических соединений проводился с использованием сервисов PASS Online [4] и Molinspiration Property Calculation Service [5]. Прогнозировались параметры ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity), оценивались риски побочных эффектов (мутагенных, онкогенных, репродуктивных), определялись сходства с уже известными лекарственными препаратами, оценивались общие потенциальные фармакологические эффекты.

Все исследуемые образцы производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина относятся к III классу токсичности (низкотоксичные соединения) и не обладают канцерогенными или местнораздражающими эффектами, согласно результатам предикторного анализа.

По результатам анализа *in silico*, соединения TD-0348, TD-0470, TD-0164 и TD-0479 абсорбируются в желудочно-кишечном тракте при введении *per os*, связываются с белками крови и обладают способностью проникать через гемато-энцефалический барьер. Указанные соединения потенциально способны взаимодействовать с тау-белком, тирозил-ДНК фосфодиэстеразой, эстрогенными, андрогенными, тиреоидными и глюкокортикоидными рецепторами. По результатам предикторного анализа соединение TD-0470 способно взаимодействовать с кортикотропин-релизинговыми и каннабиноидными рецепторами, что потенциально делает из него вещество с адаптогенной и антидепрессантной активностью. Сходные эффекты может оказывать вещество TD-0479, которое предположительно воздействует на 5-HT<sub>1A</sub> рецепторы, M<sub>1,2,3,4,5</sub>-холинорецепторы, α<sub>1D</sub>-адренорецепторы. Потенциальное воздействие на δ-субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов, аденозиновые A<sub>1</sub> и A<sub>2a</sub> и кортикотропин-релизинговые рецепторы у TD-0348 также может обуславливать вышеуказанные фармакологические свойства. Вещество TD-0164, несмотря на близкую к другим исследуемым соединениям химическую структуру, предположительно влияет на систему гемостаза.

Соединения TD-0164, TD-0348 и TD-0470 при метаболизме задействуют изоформу CYP2C9 цитохрома P450. Этот факт обуславливает их потенциальное взаимодействие с нестероидными противовоспалительными препаратами, варфарином.

TD-0348, TD-0470 и TD-0479 при метаболизме задействуют изоформу CYP2C19. Отдельные трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, моклобемид, бупропион, диазепам, фенобарбитал, ингибиторы протонной помпы, клопидогрел, пропранолол, циклофосфамид фарфарин и ряд прочих лекарственных средств также проходят метаболизм данным путем.

TD-0470 и TD-0479 потенциально метаболизируются через CYP1A2, что повышает потенциальную способность взаимодействовать с трициклическими антидепрессантами и рядом других психотропных препаратов, теофиллином, парацетамолом, варфарином, пропранололом, ондансетроном, верапамилом.

Ни одно из исследуемых производных 1,3,5-тиадиазина не взаимодействует с изоформой CYP2D6 [6].

Определение острой пероральной токсичности проводилось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test №423:2001, IDT) [7].

По результатам лабораторного эксперимента введение максимальной (2000 мг/кг) дозировки производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина TD-0479, TD-0348, TD-0470 и TD-0164 лабораторным крысам характеризовалось нулевой летальностью. Так же не было зафиксировано признаков ulcerогенности, нейро- или гепатотоксичности [8].

Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина проводилось при воздействии препаратами в течение всего срока беременности, согласно методике, описанной в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» под ред. Р.У. Хабриева [9, С. 87].

За период введения исследуемых соединений у беременных крыс не наблюдались какие-либо отклонения от нормальных физиологических и поведенческих характеристик. Прирост массы тела у опытных групп не отличается от такового у крыс из контрольной группы.

У животных из подопытных (получали исследуемые вещества в дозировке 10 мг/кг и 50 мг/кг) и контрольной групп прирост массы тела, количество мест имплантации, живых плодов и резорбций были сопоставимы. Ни в одной из опытных групп не обнаруживались плоды или животные в помете с аномалиями развития.

По результатам эксперимента установлено, что соединения TD-0348, TD-0470 и TD-0479 не обладают эмбриотоксическим или тератогенным эффектом при внутривентриальном введении лабораторным крысам на протяжении всего срока беременности в дозировках 10 и 50 мг/кг [10].

В рамках оценки антидепрессантной активности отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина использовался классический тест форсированного плавания по Порсольту [9, С. 246]. Препаратом сравнения был выбран трициклический антидепрессант amitриптилин.

Лабораторные крысы опытных групп, получавших соединения TD-0479 и TD-0348, показали прирост количества и длительности попыток к избавлению из некомфортных условий. Данные показатели антидепрессантной активности у

исследуемых соединений превосходят таковые в группе сравнения с амитриптилином на 132,6% и на 125,6% соответственно, для крыс опытной группы TD-0479 – на 117,1%, для опытной группы TD-0348 – на уровне такового в группе с амитриптилином [11].

Оценка влияния исследуемых соединений на эффекты леводопы была выбрана для более детального анализа воздействия производных 1,3,5-тиадиазина на обмен дофамина. Для экспериментального исследования были объединены две методики: оценка влияния соединений с антидепрессантной активностью на эффекты леводопы и тест подвешивания за хвост, как критерий оценки двигательной активности [9, С. 249], [12]. В качестве препаратов сравнения выступали кофеин-бензоат натрия, амитриптилин и флуоксетин.

TD-0348 в дозе 5 мг/кг в комбинации с леводопой в дозе 150 мг/кг вызывает снижение показателей, определяющих состояние отчаяния, приводя к повышению показателей активности на 32% в сравнении с контрольной группой, получавшей амитриптилин. Соединение приводит к активации автономной нервной системы, что проявляется в виде повышения температуры тела на 1,15°C до и 1,25°C после теста.

Исследуемое соединение TD-0470 демонстрирует только тенденцию к росту суммарной продолжительности сохранения активности и незначительному повышению ректальной температуры в сравнении с группой леводопы в дозе 150 мг/кг, но не достигает показателей у контрольных животных и крыс, получавших леводопу в дозе 500 мг/кг.

TD-0479 в дозе 5 мг/кг в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг приводит к активации автономной нервной системы, что проявляется в повышении температуры на 0,85°C и 0,95°C до и после теста, соответственно, развитием полиурии. Соединение так же демонстрирует тенденцию к некоторому увеличению длительности физической активности лабораторных животных на протяжении теста подвешивания за хвост. TD-0479 способно оказывать сходные с амитриптилином эффекты, хотя и в несколько меньшей степени, при менее выраженных, но все-таки присутствующих побочных эффектах в виде полиурии.

Достоверных признаков влияния соединения TD-0164 на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост получено не было. При использовании образца вместе с леводопой в дозе 150 мг/кг наблюдалось незначительное изменение показателей ректальной температуры и продолжительности физической активности только в сравнении с контрольной группой [13].

Для исследования адаптогенной активности препаратов использовалась модификация теста форсированного плавания по Порсольту с дополнительным грузом, предложенная коллективом авторов под руководством В.Н. Каркищенко из Научного центра биомедицинских технологий РАМН [14]. Препаратами сравнения были выбраны кофеин-бензоат натрия, амитриптилин, женьшень, тиотриазолин и «Тиоцетам» (тиотриазолин с пирацетамом).

Вещества TD-0164 и TD-0470 по результатам эксперимента привели к снижению физической активности и выносливости животных, аналогично кофеину-бензоату натрия. Учитывая их положительные эффекты в классическом тесте форсированного плавания, можно предположить наличие психостимулирующего у данных образцов без какой-либо адаптогенной активности.

Ко второй группе изучаемых производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина относятся соединения TD-0348 и TD-0479, которые демонстрируют наличие ярко выраженных адаптогенных свойств, приводя к увеличению физической активности на 103,42% и 58,25% соответственно к 5-му дню исследования по отношению к показателям 1-го дня. Эти показатели превосходят адаптогенную активность женьшеня, а также тиотриазолина и «Тиоцетама» [15].

Для исследования аналептической активности была выбрана модель «тиопенталового наркоза» [16]. В качестве препарата сравнения выступал кофеин-бензоат натрия.

Крысы подопытных групп, получившие соединения TD-0164, TD-0470, TD-0479 и TD-0348 за 1 час введения в наркоз, характеризовались тем, что стадии наркоза у них не наступило. Ни одно животное из этих подопытных групп не приняло боковой позы. Однако через 10 минут после введения тиопентала натрия у крыс отмечалась незначительная вялость, которая исчезла в течение 20 минут. Такая реакция может свидетельствовать о наличии сильного аналептического действия.

Учитывая общетонизирующие и возбуждающие эффекты, характерные как для исследуемых образцов 1,3,5-тиадиазина, так и для средств с аналептической активностью [17], [18], дальнейшее изучение этих соединений в данном ключе видится крайне перспективным [19].

### **Заключение**

В проведенных нами исследованиях на белых беспородных крысах среди производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина были обнаружены образцы с отчетливо выраженными антидепрессантными, адаптогенными и аналептическими свойствами. При этом, исследуемые соединения обладали большим профилем безопасности и лучшей переносимостью в сравнении с такими препаратами, как амитриптилин и флуоксетин. Следует отметить крайне низкую острую пероральную токсичность 4 исследуемых производных 1,3,5-тиадиазина.

Согласно всем вышеизложенным данным, видится перспективным дальнейшее доклиническое и клиническое исследование 4 образцов производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина с целью создания новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с антидепрессантной, адаптогенной и аналептической активностью.

**Благодарности**

Автор выражает благодарность коллективу НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля: д.хим.н. проф. Кривоколыско Сергею Геннадиевичу, д.хим.н., проф. Доценко Виктору Викторовичу и к.хим.н. доц. Фролову Константину Александровичу; Заведующей кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки: д.м.н. проф. Бибики Елене Юрьевне.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала

**Acknowledgement**

The author expresses their gratitude to the staff of the Research Laboratory "ChemEx" of the Vladimir Dahl LSU: PhD in Chemistry Prof. Sergey Gennadievich Krivokolosko, PhD in Chemistry Prof. Viktor Viktorovich Dotsenko and Associate Professor Konstantin Aleksandrovich Frolov, PhD in Chemical Sciences, Konstantin Aleksandrovich Frolov; Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University: PhD in Medical Sciences, Prof. Elena Yurievna Bibik.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

International Research Journal Reviewers Community

**Список литературы / References**

1. Доценко В.В. Синтез частично гидрированных 1, 3, 5-тиадиазинов по реакции Манниха / В.В. Доценко, К.А. Фролов, С.Г. Кривоколыско // Химия гетероциклических соединений. — 2015. — Т. 51. — № 2. — С. 109-127.
2. Rodriguez H. Thiadiazines, N,N-Heterocycles of Biological Relevance / H. Rodríguez, M. Suárez, F. Albericio // *Molecules*. — 2012. — Vol. 17. — № 7. — P. 7612-7628.
3. Доценко В.В. Метиленактивные тиамиды в синтезе S, N-содержащих гетероциклов: дис. ... д-ра хим. наук / Доценко В.В. — Краснодар, 2015. — 574 с.
4. PASS Online / Department for Bioinformatics, Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC). — Moscow, 2022. — URL: <http://way2drug.com/PassOnline/index.php> (accessed: 09.01.2022).
5. Molinspiration Property Calculation Service / Bratislava University. — Bratislava, 2002. — URL: [www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com) (accessed: 09.01.2022).
6. Бибики Е.Ю. Предикторный анализ производных тетрагидропиридо [2, 1-b][1, 3, 5] тиадиазина in silico / Е.Ю. Бибики, И.А. Некраса, Н.В. Иванец [и др.] // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. — 2019. — Т. 17. — № 3. — С. 67-68.
7. ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 24 сент. 2014 г. № 1214-ст. — Вед. 2015-06-01. — Москва: Стандартинформ, 2015. — IV. — 12 с.
8. Некраса И.А. Определение класса острой оральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридо [2, 1-b][1, 3, 5] тиадиазина / И.А. Некраса, Е.Ю. Бибики, К.А. Фролов [и др.] // Безопасность фармакотерапии: poli posere! — 2020. — С. 156-158
9. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев, О.Л. Верстакова, Е.В. Арзамасцев [и др.] — Москва: Медицина, 2005. — 827 с.
10. Некраса И.А. Оценка эмбрио- и фетотоксического действия производных тетрагидропиридо [2, 1-b][1, 3, 5] тиадиазина / И.А. Некраса, Е.Ю. Бибики, С.Г. Кривоколыско [и др.] // Материалы IV Всероссийской дистанционной научной-практической конференции с международным участием «Фармакология разных стран». — 2020. — С. 122-124
11. Гарибова Т.Л. Поведенческие экспериментальные модели депрессии / Т.Л. Гарибова, В.А. Крайнева, Т.А. Воронина // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2017. — № 3. — С. 14-19.
12. Бибики Е.Ю. Особенности влияния отдельных производных тетрагидропиридо [2, 1-b][1, 3, 5] тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост / Е.Ю. Бибики, И.А. Некраса, А.В. Деменко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2020. — Т. 27. — № 3. — С. 65-77. — DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77.
13. Каркищенко В.Н. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптационной активности некоторых лекарственных препаратов / В.Н. Каркищенко, Г.Д. Капанадзе, С.Е. Деньгина [и др.] // Биомедицина. — 2011. — № 1. — С. 72-74.
14. Бибики Е.Ю. Изучение адаптационной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина / Е.Ю. Бибики, И.А. Некраса, А.В. Деменко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 21. — DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
15. Этическая экспертиза биомедицинских исследований / Под ред. Ю.Б. Белоуса. — Москва, 2005. — 156 с.
16. Куркин В.А. Антидепрессантная активность экстракта из подземной части и элеутерозидов биб, *eleutherococcus senticosus* (araliaceae) / В.А. Куркин, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев [и др.] // Растительные ресурсы. — 2017. — Т. 53. — № 2. — С. 283-290.
17. Арбузов С.Я. Пробуждающее и антинаркотическое действие стимуляторов нервной системы / С.Я. Арбузов. — Ленинград : Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1960. — 270 с.

18. Ярошевская О.Г. Новые потенциально активные аналептики среди производных тетрагидропиридо [2, 1-б][1, 3, 5] тиадиазина / О.Г. Ярошевская, А.А. Мищук, К.А. Фролов [и др.] // Молодежный инновационный вестник. — 2017. — Т. 6. — № 2. — С. 338-338

### Список литературы на английском языке / References in English

- Docenko V.V. Sintez chastichno gidrirovannyh 1, 3, 5-tiadiazinov po reakcii Manniha [Synthesis of partially hydrogenated 1, 3, 5-thiadiazines by Mannich reaction] / V.V. Docenko, K.A. Frolov, S.G. Krivokolysko // Himija geterociklicheskih soedinenij [Chemistry of heterocyclic compounds]. — 2015. — Vol. 51. — № 2. — P. 109-127. [in Russian]
- Rodriguez H. Thiadiazines, N,N-Heterocycles of Biological Relevance / H. Rodríguez, M. Suárez, F. Albericio // Molecules. — 2012. — Vol. 17. — № 7. — P. 7612-7628.
- Docenko V.V. Metilenaktivnye tioamidy v sinteze S, N-soderzhashhih geterociklov [Methylene active thioamides in the synthesis of S, N-containing heterocycles]: dis. ... of PhD in Chemistry / Docenko V.V. — Krasnodar, 2015. — 574 p. [in Russian]
- PASS Online / Department for Bioinformatics, Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC). — Moscow, 2022. — URL: <http://way2drug.com/PassOnline/index.php> (accessed: 09.01.2022).
- Molinspiration Property Calculation Service / Bratislava University. — Bratislava, 2002. — URL: [www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com) (accessed: 09.01.2022).
- Bibik E.Ju. Prediktornyj analiz proizvodnyh tetragidropirido [2, 1-"][1, 3, 5] tiadiazina in silico [A predictor analysis of tetrahydropyrido[2, 1-b][1, 3, 5] thiadiazine derivatives in silico] / E.Ju. Bibik, I.A. Nekrasa, N.V. Ivanec [et al.] // Morfologicheskij al'manah imeni V.G. Koveshnikova [Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov]. — 2019. — Vol. 17. — № 3. — P. 67-68. [in Russian]
- GOST 32644-2014. Metody ispytaniya po vozdeystviyu himicheskoy produkcii na organizm cheloveka. Ostraja peroral'naja toksichnost' — metod opredeleniya klassa ostroj toksichnosti : nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii: izdanie oficial'noe: utverzhden i vveden v dejstvie Prikazom Federal'nogo agentstva po tehničeskomu regulirovaniyu i metrologii ot 24 sent. 2014 g. № 1214-st. [GOST 32644-2014. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity - method for determining the class of acute toxicity: national standard of the Russian Federation: official edition: approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology from 24 Sep. 2014 № 1214-art.] — Intr. 2015-06-01. — Moscow: Standartinform, 2015. — IV. — 12 p. [in Russian]
- Nekrasa I.A. Opredelenie klassa ostroj oral'noj toksichnosti otdel'nyh proizvodnyh tetragidropirido [2, 1-b][1, 3, 5] tiadiazina [Determination of the acute oral toxicity class of selected tetrahydropyrido[2, 1-b][1, 3, 5] thiadiazine derivatives] / I.A. Nekrasa, E.Ju. Bibik, K.A. Frolov [et al.] // Bezopasnost' farmakoterapii: noli nocere! [Safety of pharmacotherapy: noli nocere!] — 2020. — P. 156-158 [in Russian]
- Habrieв R.U. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv [Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological substances] / R.U. Habrieв, O.L. Verstakova, E.V. Arzamascev [et al.] — Moscow: Medicine, 2005. — 827 p. [in Russian]
- Nekrasa I.A. Ocenka jembrio- i fetotoksicheskogo dejstviya proizvodnyh tetragidropirido [2, 1-b][1, 3, 5] tiadiazina [An evaluation of the embryo- and fetotoxic effects of tetrahydropyrido[2, 1-b][1, 3, 5] thiadiazine derivatives] / I.A. Nekrasa, E.Ju. Bibik, S.G. Krivokolysko [et al.] // Materialy IV Vserossijskoj distancionnoj nauchnoj-praktičeskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Farmakologija raznyh stran» [Materials of the IV All-Russian Remote Scientific and Practical Conference with International Participation "Pharmacology of Different Countries"]. — 2020. — P. 122-124 [in Russian]
- Garibova T.L. Povedencheskie jeksperimental'nye modeli depressii [Behavioural experimental models of depression] / T.L. Garibova, V.A. Krajneva, T.A. Voronina // Farmakokinetika i farmakodinamika [Pharmacokinetics and pharmacodynamics]. — 2017. — № 3. — P. 14-19. [in Russian]
- Bibik E.Ju. Osobennosti vlijaniya otdel'nyh proizvodnyh tetragidropirido [2, 1-b][1, 3, 5] tiadiazina na jeffekty levodopy v teste podveshivaniya za hvost [Specific effects of selected tetrahydropyrido[2, 1-b][1, 3, 5] thiadiazine derivatives on the effects of levodopa in the tail suspension test] / E.Ju. Bibik, I.A. Nekrasa, A.V. Demenko [et al.] // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. — 2020. — Vol. 27. — № 3. — P. 65-77. — DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77. [in Russian]
- Karkishhenko V.N. Razrabotka metodiki ocenki fizicheskoy vynoslivosti melkih laboratornyh zhivotnyh dlja izuchenija adaptagennoj aktivnosti nekotoryh lekarstvennyh preparatov [Development of a methodology for assessing physical endurance of small laboratory animals to study the adaptogenic activity of some drugs] / V.N. Karkishhenko, G.D. Kapanadze, S.E. Den'gina [et al.] // Biomedicina [Biomedicine]. — 2011. — № 1. — P. 72-74. [in Russian]
- Bibik E.Ju. Izuchenie adaptogennoj aktivnosti proizvodnyh tetragidropirido[2,1-b][1,3,5]tiadiazina [A study of adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives] / E.Ju. Bibik, I.A. Nekrasa, A.V. Demenko [et al.] // Bjulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]. — 2019. — Vol. 18. — № 3. — P. 21. — DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28. [in Russian]
- Jeticheskaja jekspertiza biomedicinskih issledovanij [An ethical review of biomedical research] / Ed. by Ju.B. Belous. — Moscow, 2005. — 156 p. [in Russian]
- Kurkin V.A. Antidepressantnaja aktivnost' jekstrakta iz podzemnoj chasti i jeleuterocidov bib, eleutherococcus senticosus (araliaceae) [Antidepressant activity of an extract from the underground part and eleutherococcosides of bib, eleutherococcus senticosus (araliaceae)] / V.A. Kurkin, E.N. Zajceva, A.V. Dubishhev [et al.] // Rastitel'nye resursy [Plant Resources]. — 2017. — Vol. 53. — № 2. — P. 283-290. [in Russian]

17. Arbuzov S.Ja. Probuzhdajushhee i antinarkoticheskoe dejstvie stimuljatorov nervnoj sistemy [Awakening and anti-narcotic effect of stimulants of the nervous system] / S.Ja. Arbuzov. — Leningrad : Medgiz Leningrad branch, 1960. — 270 p. [in Russian]
18. Jaroshevskaja O.G. Novye potencial'no aktivnye analeptiki sredi proizvodnyh tetragidropirido [2, 1-b][1, 3, 5] tiadiazina [New potentially active analeptics among tetrahydropyrido[2, 1-b][1, 3, 5] thiadiazine derivatives] / O.G. Jaroshevskaja, A.A. Mishhuk, K.A. Frolov [et al.] // Molodezhnyj innovacionnyj vestnik [Youth Innovation Newsletter]. — 2017. — Vol. 6. — № 2. — P. 338-338 [in Russian]