

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ

Бибик И.В.¹,
Бибик Е.Ю.¹,
Панков А.А.²,
Фролов К.А.^{1, 2},
Доценко В.В.^{2, 3, 4},
Кривоколыско С.Г.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России (291045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, Россия)

² ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» (291034, г. Луганск, кв. Молодёжный, 20а, корп. 7, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149, Россия)

⁴ ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бибик Елена Юрьевна,
e-mail: helen_bibik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Перспективными объектами для поиска эффективных и безопасных антиноцицептивных средств с жаропонижающей и антиэкссудативной активностью являются производные α-цианотиоацетамида. Цель исследования. Изучение противовоспалительной и болеутоляющей активности новых производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина в эксперименте *in vivo*.

Методы. Синтезированные производные цианотиоацетамида подвергались виртуальному биоскринингу с использованием программного сервиса *Swiss Target Prediction*. 140 лабораторных крыс рандомно распределялись на интактную и контрольную («декстрановый отёк») группы, референтные группы (ацетилсалициловая кислота и нимесулид) и на десять опытных групп по исследуемым производным тиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина. Противовоспалительная активность соединений в дозе 5 мг/кг оценивалась при моделировании острого «декстранового отёка» лапы крыс. Определение анальгетической активности проводилось в тесте горячей пластины на 130 крысах в сравнении с метамизолом натрия.

Результаты. Установлено, что 1,4-дигидропиридины AZ331 и AZ420, а также производное тиенопиридина AZ023 обладают отчётливо выраженной противовоспалительной активностью (в 2,5 раза эффективнее нимесулида и в 2,2 раза – ацетилсалициловой кислоты).

Отчётливо выраженную анальгетическую активность проявили соединения AZ023, AZ331 и AZ383. Время пребывания на разогретой пластине крыс экспериментальных групп, получавших с профилактической целью AZ331 и AZ383 соответственно в 9,56 и 9,93 раза больше аналогичного показателя в референтной группе. Животные, получавшие AZ023, характеризовались увеличением латентного времени реакции до 241,2 секунды, что выше такового в 14,53 раза у крыс, которым вводили метамизол натрия.

Заключение. Синтезированы и исследованы новые производные тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина с установленной высокой противовоспалительной и болеутоляющей активностью, перспективные для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: конденсированные тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины, антиэкссудативные свойства, анальгетическая активность, противовоспалительные свойства, декстрановый отёк

Для цитирования: Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Исследование противовоспалительных и антиноцицептивных свойств новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 220-233. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.24

Статья поступила: 23.01.2023

Статья принята: 14.07.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANTINOCICEPTIVE PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-b]PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES

Bibik I.V.¹,
Bibik E.Yu.¹,
Pankov A.A.²,
Frolov K.A.^{1,2},
Dotsenko V.V.^{2,3,4},
Krivokolysko S.G.^{1,2}

¹ Lugansk State Medical University
named after St. Luke
(50-Ietiya Oborony Luganska 1G, Lugansk
291045, Russian Federation)

² Lugansk State University
named after Vladimir Dahl
(Molodezhny 20A build. 7, Lugansk 291034,
Russian Federation)

³ Kuban State University
(Stavropolskaya str. 149, Krasnodar 350040,
Russian Federation)

⁴ North-Caucasus Federal University
(Pushkina str. 1, Stavropol 355017,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena Yu. Bibik,
e-mail: helen_bibik@mail.ru

ABSTRACT

Background. α -cyanothioacetamide derivatives are promising targets for the search for effective and safe antinociceptive agents with antipyretic and antiexudative activity.

The aim. To conduct in vivo experimental study of anti-inflammatory and analgesic effects of new thienopyridines and 1,4-dihydropyridines derivatives.

Materials and methods. The synthesized cyanothioacetamide derivatives were subjected to virtual bioscreening using Swiss Target Prediction online service. 140 laboratory rats were randomly distributed into intact and control (dextran edema) groups, reference groups (acetylsalicylic acid and nimesulide) and ten experimental groups for the investigated derivatives of thieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydropyridine. The anti-inflammatory activity of the compounds at a dose of 5 mg/kg was evaluated by modeling acute dextran edema of rat paw. Determination of analgesic activity was carried out in the hotplate analgesic assay on 130 rats in comparison with sodium metamizole.

Results. 1,4-dihydropyridines AZ331 and AZ420, as well as thienopyridine derivative AZ023 were determined to have strong anti-inflammatory activity (2.5 times more effective than nimesulide and 2.2 times more effective than acetylsalicylic acid). Compounds AZ023, AZ331 and AZ383 showed pronounced analgesic activity. The time of stay on the heated plate for rats of experimental groups that were fed with AZ331 and AZ383 for prophylactic purpose was respectively 9.56 and 9.93 times more than the same index in the reference group. The animals receiving AZ023 were characterized by an increase in the latent reaction time up to 241.2 seconds, which is 14.53 times higher than that in the rats received sodium metamizole.

Conclusion. New thienopyridine and 1,4-dihydropyridine derivatives with high anti-inflammatory and analgesic activity were synthesized and studied; they were recognized as promising targets for further preclinical studies.

Key words: condensed thienopyridines, 1,4-dihydropyridines, antiexudative properties, analgesic activity, anti-inflammatory properties, dextran edema

Received: 23.01.2023
Accepted: 14.07.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Bibik I.V., Bibik E.Yu., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of anti-inflammatory and antinociceptive properties of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 220-233. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.24

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема эффективности и безопасности использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике на сегодняшний день весьма актуальна. Статистические исследования последнего десятилетия свидетельствуют о том, что на всех континентах более 30 млн человек принимают НПВП постоянно для устранения проявлений болевого, лихорадочного и воспалительного синдромов. Периодически этой группой лекарственных средств пользуются около 300 млн пациентов. Причём из этого количества до 200 млн человек приобретают препараты без рецепта [1–3].

По результатам анализа почти 4000 спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу Росздравнадзора за период 2008–2017 гг. для фиксации информации о нежелательных реакциях, возникавших при применении НПВП, сообщается, что наиболее часто реакции регистрировались на ацетилсалициловую кислоту, диклофенак, ибупрофен и кеторолак. Преобладающими в перечне из 6500 сообщений были нарушения со стороны иммунной системы, кожи, подкожных тканей и пищеварительного тракта. Также высокой частотой характеризуются такие реакции на ангионевротический отёк, крапивницу, эрозивный гастрит, кожную сыпь и повышение артериального давления [4]. Важно отметить, что не у всех пациентов использование НПВП сопровождается желаемым облегчением болевых ощущений и устранения признаков отёчности воспалительного генеза при заболеваниях различной этиологии [5].

Низкий профиль безопасности НПВП и анальгетиков-антипиретиков, распространённых в клинической практике, а также обширный список противопоказаний к их применению подчёркивают важность целенаправленного поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. В связи с этим поиск вновь синтезированных эффективных и безопасных болеутоляющих и противовоспалительных средств в настоящее время сохраняет свою актуальность [6–9].

В последнее десятилетие новые органические соединения из ряда производных цианотиоацетамида представляют особый интерес для учёных химического, биологического, фармацевтического и медицинского профилей, поскольку цианотиоацетамид служит легкодоступным и полифункциональным реагентом, имеющим несколько нуклео- и электрофильных центров. Цианотиоацетамид легко вступает в реакции конденсации и циклизации с широким кругом реагентов. Это обстоятельство обуславливает существенное разнообразие возможных продуктов таких реакций – серо- и азотсодержащих гетероциклических соединений, которые во многих случаях являются структурными фрагментами природных молекул; среди них обнаружено большое количество биологически активных соединений [10–12].

Перспективным направлением поиска эффективных и безопасных антиноцицептивных средств с жаропонижающей и антиэкссудативной активностью являются некоторые производные α -цианотиоацетамида [13–18].

Немаловажной особенностью производных цианотиоацетамида являются результаты исследования их острой пероральной токсичности *in vivo*, указывающие на их низкую токсичность (4–5-й классы токсичности) [19].

На подготовительном этапе перед составлением дизайна эксперимента для определения образцов гетероциклических соединений, наиболее интересных в плане способности связываться с вероятными биомолекулами для фармакокоррекции болевого, воспалительного или лихорадочного синдромов, проведён виртуальный биоскрининг 340 новых производных цианотиоацетамида, синтезированных нами в НИЛ «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля». При этом были использованы информационные ресурсы Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute, OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [20, 21].

В результате отобраны десять образцов новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты, потенциально способные взаимодействовать с рецепторами и ферментами, участвующими в функционировании антиноцицептивной системы. Это образцы с лабораторными шифрами: AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ420, AZ383, AZ729, AU04271 и AU04288. Структура и химические формулы данных гетероциклических соединений представлены на рисунке 1.

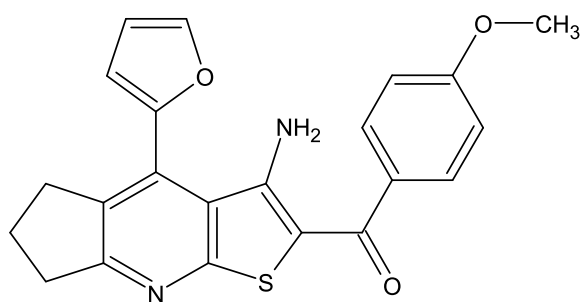
По результатам виртуального биоскрининга биомолекулами для этих образцов являются арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, простагландин, соматостатиновые, аденозиновые и каннабиоидные рецепторы. Спланировав серию фармакологических исследований в опытах *in vivo* по изучению их болеутоляющей и противовоспалительной активности, среди рекомендуемых различных классических фармакологических тестов выбран тест «декстранового отёка» лапы крысы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение противовоспалительных и антиноцицептивных свойств в опытах *in vivo* новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина в эксперименте.

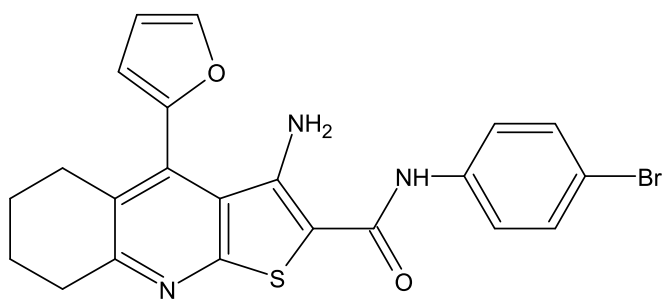
МЕТОДЫ

Эксперимент реализован на 140 белых беспородных крысах-самцах массой 250–280 г, полученных из вивария ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Минздрава России в осенне-зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии. Лабораторные животные рандомно (при помощи мето-



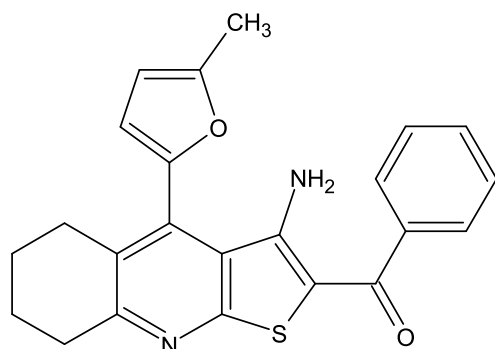
AU04288

[3-amino-4-(2-furyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thieno[3,2-e]pyridin-2-yl]-(4-methoxyphenyl)methanone



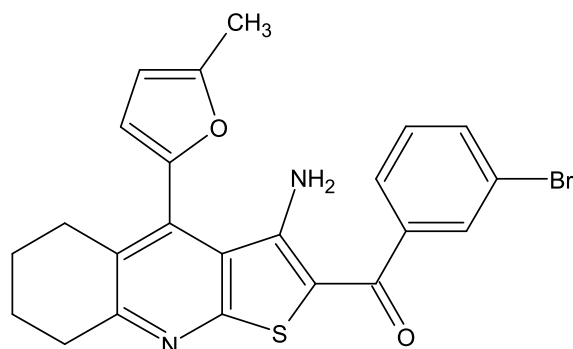
AU04272

3-amino-N-(4-bromophenyl)-4-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinoline-2-carboxamide



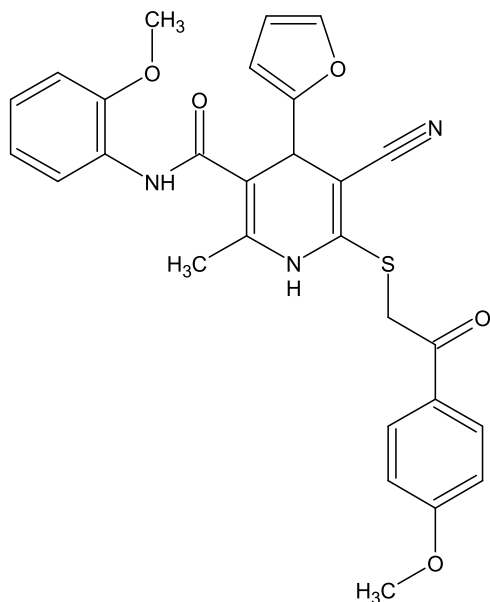
AZ023

[3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone



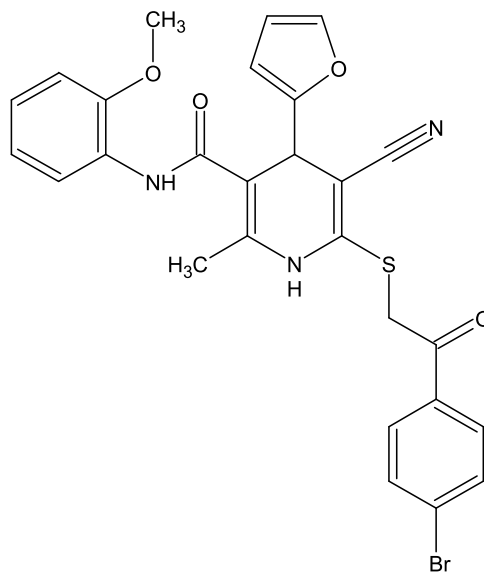
AZ729

[3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](3-bromophenyl)methanone



AZ331

5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ257

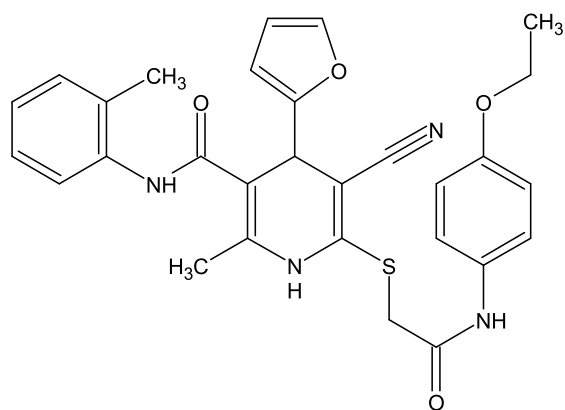
6-[[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio]-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

РИС. 1.

Структурные формулы и названия по номенклатуре ИЮПАК для исследуемых 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

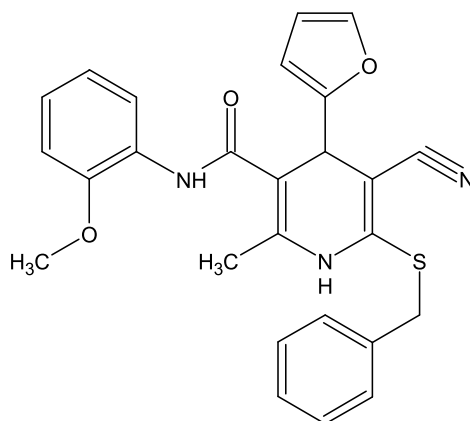
FIG. 1.

Structural formulas and names according to the IUPAC nomenclature for the studied 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines



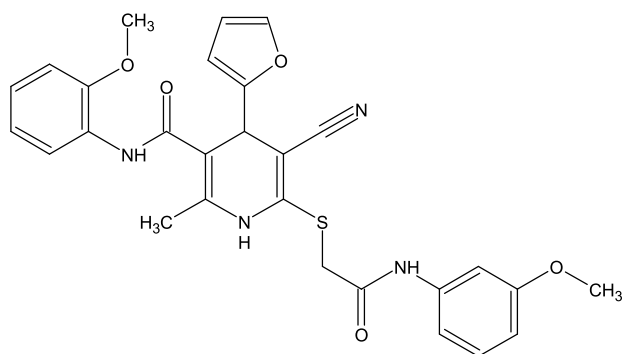
AZ383

5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



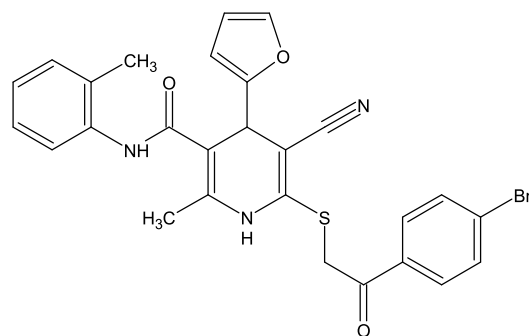
AZ169

6-(benzylthio)-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ420

5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-({2-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ213

6-([2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

РИС. 1. (продолжение)

Структурные формулы и названия по номенклатуре ИЮПАК для исследуемых 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

FIG. 1. (contined)

Structural formulas and names according to the IUPAC nomenclature for the studied 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines

да «конвертов») были распределены на группы, состоящие из 10 крыс.

Животные были разделены на интактную, контрольную (крысы, которым вводили 2 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида внутривенно до моделирования теста), две референтные группы (получавшие ацетилсалициловую кислоту ОАО «Уралбиофарм» в дозе 50 мг/кг и нимесулид ЗАО «Березовский фармацевтический завод» в дозе 5 мг/кг) и 10 опытных групп по числу изучаемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина. В эксперимент были включены крысы со стандартными признаками воспаления, сформировавшимися в процессе моделирования.

Оценка противовоспалительных свойств синтезированных нами новых гетероциклических соединений производилась на модели острого «декстранового от-

ёка», формируемого после подапоневротической инъекции в правую заднюю лапу 6%-го раствора декстрана объёмом 0,1 мл (рис. 2, 3). Изучаемые соединения вводили через гастральный зонд в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отёка.

Регистрация и количественное измерение отёчности инъекционной конечности у животных всех экспериментальных групп проводились онкометрически по изменению обхвата правой задней конечности через 1 и 3 часа после индукции воспаления, согласно методике А.Ф. Лещинского и руководству по доклиническим исследованиям [22, 23]. Осуществлялось сопоставление данных по сравнению с аналогичными значениями симметричной конечности и с показателями у крыс интактной группы. Наблюдение за животными всех групп проводилось в течение двух недель.



РИС. 2.

Моделирование декстранового отека лапы

FIG. 2.

Modeling dextran edema of the paw



РИС. 3.

Отёчность правой лапы крысы контрольной группы через час после подопоневртической инъекции раствора декстрана

FIG. 3.

Swelling of the right limb of the rat of control group an hour after subplantar administration of dextran solution

Параллельно с этим осуществлялся эксперимент на иных 130 белых беспородных крысах-самцах массой 250–280 г, которых аналогично распределили на интактную, контрольную (крысы, которым вводили 2 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида внутривентриально до моделирования теста), референтную (животные, получавшие метамизол натрия внутривентриально по 7 мг/кг) и 10 экспериментальных групп (по количеству образцов производных цианотиоацетамида). Исследуемые соединения с лабораторными шифрами AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ420, AZ383, AZ729, AU04271, AU04288 вводили внутривентриально в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до исследования.

Определение анальгетической активности проводилось в тесте горячей пластины, основанном на поведенческих реакциях, контролируемых супраспинальными структурами, в ответ на болевое раздражение. Животных помещали на разогретую в среднем до 52 °C (50–55°C) металлическую пластину, окружённую цилиндром. Нами регистрировалось время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в виде прыжков, отдёргиваний и облизываний задних лап. Критерием анальгетического эффекта считали статистически значимое увеличение латентного периода реакции после введения биологически активного соединения.

Исследования проведены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». На протяжении всего периода исследований животные на-

ходились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утверждён приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст, от 20.11.2014).

Исследование одобрено комиссией по биоэтике ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава ЛНР (протокол № 6 от 01.11.2021).

Статистическая обработка полученных данных производилась на основе [24], по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определялись: среднее арифметическое обхвата конечности a ; дисперсия значений σ^2 вокруг среднего арифметического; среднеквадратическое отклонение σ ; стандартная ошибка средней арифметической m . Однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации V .

Определение статистической значимости различий между образцами и препаратами сравнения производилось по t-критерию Стьюдента при критическом значении t-критерия Стьюдента, равном 2,101, уровне статистической значимости $\alpha = 0,05$ и числе степеней свободы $f = 18$ в онлайн-калькуляторе «Расчёт t-критерия Стьюдента при сравнении средних величин»¹.

¹ <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html>

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При статистической обработке данных, полученных в референтных (препараты сравнения) и в опытных (но-

вые конденсированные производные тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина) группах, рассчитаны значения разности в обхвате конечностей через 1 и 3 часа после индукции воспаления. Они приведены в таблицах 1 и 2.

ТАБЛИЦА 1

**СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ИЗМЕНЕНИЯ ОБХВАТА КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС
ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕКСТРАНОВОГО ОТЁКА
ЧЕРЕЗ 1 ЧАС ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ**

TABLE 1

**STATISTICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES
IN THE CIRCUMFERENCE OF THE LIMBS OF RATS
AFTER THE FORMATION OF DEXTRAN EDEMA 1 HOUR
AFTER INDUCING INFLAMMATION**

Группы животных	Обхват конечности (a), мм		Разность (δ)	
	левая	правая	мм	%
Интактная	$a = 24,3; \sigma^2 = 0,90; \sigma = 0,95;$ $m = 0,32; V = 3,9 \%$	$a = 25,1; \sigma^2 = 0,98; \sigma = 0,99;$ $m = 0,33; V = 3,9 \%$	0,80	3,30
Контрольная	$a = 24,6; \sigma^2 = 0,71; \sigma = 0,84;$ $m = 0,24; V = 3,4 \%$	$a = 35,3; \sigma^2 = 25,8; \sigma = 5,08;$ $m = 1,69; V = 14,4 \%$	10,7	43,5
1. Критерий Стьюдента $t = 6,27$. Различия статистически значимы ($p = 0,000008$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,92$. Различия статистически значимы ($p = 0,000017$).				
Препараты сравнения				
Ацетилсалициловая кислота	$a = 27,6; \sigma^2 = 0,63; \sigma = 0,25;$ $m = 0,08; V = 9,1 \%$	$a = 34,5; \sigma^2 = 1,29; \sigma = 0,36;$ $m = 0,12; V = 10,4 \%$	6,90	25,0
1. Критерий Стьюдента $t = 47,8$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 26,8$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				
Нимесулид	$a = 25,5; \sigma^2 = 0,25; \sigma = 0,16;$ $m = 0,05; V = 6,3 \%$	$a = 33,4; \sigma^2 = 0,26; \sigma = 0,16;$ $m = 0,05; V = 4,8 \%$	7,90	31,0
1. Критерий Стьюдента $t = 111,7$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 24,9$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				
Исследуемые новые производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов и 1,4-дигидропиридина				
AZ383	$a = 27,8; \sigma^2 = 12,40; \sigma = 3,52;$ $m = 1,17; V = 12,7 \%$	$a = 32,0; \sigma^2 = 10,20; \sigma = 3,20;$ $m = 1,07; V = 10,0 \%$	4,20	15,1
1. Критерий Стьюдента $t = 2,65$. Различия статистически значимы ($p = 0,016875$). 2. Критерий Стьюдента $t = 6,16$. Различия статистически значимы ($p = 0,00001$).				
AZ023	$a = 25,9; \sigma^2 = 2,54; \sigma = 1,60;$ $m = 0,53; V = 6,20 \%$	$a = 28,9; \sigma^2 = 4,10; \sigma = 2,02;$ $m = 0,67; V = 7,0 \%$	3,00	11,6
1. Критерий Стьюдента $t = 3,51$. Различия статистически значимы ($p = 0,002675$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,09$. Различия статистически значимы ($p = 0,000091$).				
AZ420	$a = 28,3; \sigma^2 = 6,45; \sigma = 2,54;$ $m = 0,85; V = 9,0 \%$	$a = 31,6; \sigma^2 = 5,38; \sigma = 2,32;$ $m = 0,77; V = 7,3 \%$	3,30	11,7
1. Критерий Стьюдента $t = 2,88$. Различия статистически значимы ($p = 0,010453$). 2. Критерий Стьюдента $t = 7,76$. Различия статистически значимы ($p = 0,000001$).				
AZ257	$a = 29,3; \sigma^2 = 6,90; \sigma = 2,63;$ $m = 0,88; V = 9,0 \%$	$a = 34,3; \sigma^2 = 5,34; \sigma = 2,31;$ $m = 0,77; V = 6,7 \%$	5,00	17,1
1. Критерий Стьюдента $t = 4,28$. Различия статистически значимы ($p = 0,000511$). 2. Критерий Стьюдента $t = 11,0$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				
AZ213	$a = 31,3; \sigma^2 = 16,0; \sigma = 4,00;$ $m = 1,33; V = 12,8 \%$	$a = 38,5; \sigma^2 = 6,94; \sigma = 2,63;$ $m = 0,88; V = 6,8 \%$	7,20	23,0
1. Критерий Стьюдента $t = 4,51$. Различия статистически значимы ($p = 0,000306$). 2. Критерий Стьюдента $t = 14,26$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

AZ331	$a = 28,8; \sigma^2 = 4,18; \sigma = 2,04;$ $m = 0,68; V = 7,1 \%$	$a = 32,9; \sigma^2 = 2,77; \sigma = 1,66;$ $m = 0,55; V = 5,1 \%$	4,10	14,2
	1. Критерий Стьюдента $t = 4,69$. Различия статистически значимы ($p = 0,000212$). 2. Критерий Стьюдента $t = 12,16$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ729	$a = 27,7; \sigma^2 = 5,79; \sigma = 2,40;$ $m = 0,80; V = 8,7 \%$	$a = 34,4; \sigma^2 = 5,82; \sigma = 2,41;$ $m = 0,80; V = 7,0 \%$	6,70	24,2
	1. Критерий Стьюдента $t = 5,92$. Различия статистически значимы ($p = 0,000017$). 2. Критерий Стьюдента $t = 10,75$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ169	$a = 26,5; \sigma^2 = 4,72; \sigma = 2,17;$ $m = 0,72; V = 8,2 \%$	$a = 32,4; \sigma^2 = 16,0; \sigma = 4,00;$ $m = 1,33; V = 12,4 \%$	5,90	22,3
	1. Критерий Стьюдента $t = 3,90$. Различия статистически значимы ($p = 0,001149$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,33$. Различия статистически значимы ($p = 0,000056$).			
AU04271	$a = 28,4; \sigma^2 = 4,26; \sigma = 2,06;$ $m = 0,69; V = 7,3 \%$	$a = 37,4; \sigma^2 = 5,60; \sigma = 2,36;$ $m = 0,79; V = 6,3 \%$	9,00	31,7
	1. Критерий Стьюдента $t = 8,58$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 14,37$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AU04288	$a = 25,1; \sigma^2 = 0,98; \sigma = 0,99;$ $m = 0,33; V = 3,9 \%$	$a = 32,3; \sigma^2 = 18,7; \sigma = 4,32;$ $m = 1,44; V = 13,4 \%$	7,20	28,7
	1. Критерий Стьюдента $t = 4,86$. Различия статистически значимы ($p = 0,000143$). 2. Критерий Стьюдента $t = 4,87$. Различия статистически значимы ($p = 0,000143$).			

Примечание. 1 – в сравнении с показателями симметричной конечности; 2 – в сравнении с показателями в интактной группе.

ТАБЛИЦА 2

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ИЗМЕНЕНИЯ ОБХВАТА КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС
ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕКТРАНОВОГО ОТЕКА
ЧЕРЕЗ 3 ЧАСА ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

TABLE 2

STATISTICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES
IN THE CIRCUMFERENCE OF THE LIMBS OF RATS
AFTER THE FORMATION OF DEXTRAN EDEMA 3 HOURS
AFTER INDUCING INFLAMMATION

Группа животных	Обхват конечности (a), мм		Разность, δ	
	левая	правая	мм	%
Интактная	$a = 24,3; \sigma^2 = 0,90; \sigma = 0,95;$ $m = 0,32; V = 3,9 \%$	$a = 25,1; \sigma^2 = 0,98; \sigma = 0,99;$ $m = 0,33; V = 3,9 \%$	0,80	3,30
Контрольная	$a = 24,6; \sigma^2 = 0,71; \sigma = 0,84;$ $m = 0,28; V = 3,4 \%$	$a = 35,4; \sigma^2 = 30,7; \sigma = 5,54;$ $m = 1,85; V = 15,6 \%$	10,8	43,9
1. Критерий Стьюдента $t = 5,77$. Различия статистически значимы ($p = 0,000023$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,48$. Различия статистически значимы ($p = 0,000041$).				
Препараты сравнения				
Ацетилсалициловая кислота	$a = 27,6; \sigma^2 = 0,63; \sigma = 0,25;$ $m = 0,083; V = 9,1 \%$	$a = 30,9; \sigma^2 = 0,26; \sigma = 0,16;$ $m = 0,05; V = 5,3 \%$	3,30	12,0
1. Критерий Стьюдента $t = 34,1$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 17,38$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				
Нимесулид	$a = 25,5; \sigma^2 = 0,25; \sigma = 0,16;$ $m = 0,053; V = 6,3 \%$	$a = 30,9; \sigma^2 = 0,16; \sigma = 0,12;$ $m = 0,04; V = 4,0 \%$	5,40	21,2
1. Критерий Стьюдента $t = 81,3$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 17,45$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

TABLE 2 (continued)

Исследуемые новые производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов и 1,4-дигидропиридина				
AZ383	$a = 27,8; \sigma^2 = 12,4; \sigma = 3,52;$ $m = 1,17; V = 12,7 \%$	$a = 30,9; \sigma^2 = 6,99; \sigma = 2,64;$ $m = 0,88; V = 8,6 \%$	3,10	11,2
	1. Критерий Стюдента $t = 2,12$. Различия статистически значимы ($p = 0,049262$). 2. Критерий Стюдента $t = 6,17$. Различия статистически значимы ($p = 0,000010$).			
AZ023	$a = 25,9; \sigma^2 = 2,54; \sigma = 1,59;$ $m = 0,53; V = 6,16 \%$	$a = 27,8; \sigma^2 = 2,40; \sigma = 1,55;$ $m = 0,52; V = 5,6 \%$	1,90	7,30
	1. Критерий Стюдента $t = 2,56$. Различия статистически значимы ($p = 0,020332$). 2. Критерий Стюдента $t = 4,38$. Различия статистически значимы ($p = 0,000405$).			
AZ420	$a = 28,3; \sigma^2 = 6,45; \sigma = 2,54;$ $m = 0,85; V = 9,0 \%$	$a = 31,1; \sigma^2 = 2,10; \sigma = 1,44;$ $m = 0,48; V = 4,7 \%$	2,80	9,90
	1. Критерий Стюдента $t = 2,87$. Различия статистически значимы ($p = 0,010653$). 2. Критерий Стюдента $t = 10,3$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ331	$a = 28,8; \sigma^2 = 4,18; \sigma = 2,04;$ $m = 0,68; V = 7,1 \%$	$a = 30,8; \sigma^2 = 0,84; \sigma = 0,91;$ $m = 0,30; V = 3,0 \%$	2,00	6,90
	1. Критерий Стюдента $t = 2,69$. Различия статистически значимы ($p = 0,015465$). 2. Критерий Стюдента $t = 12,78$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ257	$a = 29,3; \sigma^2 = 6,90; \sigma = 2,62;$ $m = 0,87; V = 9,0 \%$	$a = 34,7; \sigma^2 = 8,90; \sigma = 2,98;$ $m = 0,99; V = 8,6 \%$	5,40	18,4
	1. Критерий Стюдента $t = 4,10$. Различия статистически значимы ($p = 0,000751$). 2. Критерий Стюдента $t = 9,20$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ213	$a = 31,3; \sigma^2 = 16,0; \sigma = 4,0; m = 1,33;$ $V = 12,8 \%$	$a = 36,9; \sigma^2 = 15,9; \sigma = 3,98;$ $m = 1,33; V = 10,8 \%$	5,60	17,9
	1. Критерий Стюдента $t = 2,98$. Различия статистически значимы ($p = 0,008454$). 2. Критерий Стюдента $t = 8,61$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ169	$a = 26,5; \sigma^2 = 4,72; \sigma = 2,17;$ $m = 0,72; V = 8,2 \%$	$a = 30,2; \sigma^2 = 7,51; \sigma = 2,74;$ $m = 0,91; V = 9,1 \%$	3,70	14,0
	1. Критерий Стюдента $t = 3,19$. Различия статистически значимы ($p = 0,005378$). 2. Критерий Стюдента $t = 5,27$. Различия статистически значимы ($p = 0,000063$).			
AZ729	$a = 27,7; \sigma^2 = 5,79; \sigma = 2,40;$ $m = 0,80; V = 8,7 \%$	$a = 34,5; \sigma^2 = 2,72; \sigma = 1,65;$ $m = 0,55; V = 4,8 \%$	7,30	24,5
	1. Критерий Стюдента $t = 7,00$. Различия статистически значимы ($p = 0,000002$). 2. Критерий Стюдента $t = 16,06$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AU04271	$a = 29,4; \sigma^2 = 13,38; \sigma = 3,7;$ $m = 1,23; V = 12,4 \%$	$a = 38,1; \sigma^2 = 4,54; \sigma = 2,13;$ $m = 0,71; V = 5,6 \%$	8,70	29,6
	1. Критерий Стюдента $t = 6,13$. Различия статистически значимы ($p = 0,000011$). 2. Критерий Стюдента $t = 16,6$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AU04288	$a = 25,1; \sigma^2 = 0,98; \sigma = 0,99;$ $m = 0,33; V = 4,0 \%$	$a = 33,5; \sigma^2 = 20,50; \sigma = 4,5;$ $m = 1,5; V = 13,5 \%$	8,40	33,5
	1. Критерий Стюдента $t = 5,47$. Различия статистически значимы ($p = 0,000042$). 2. Критерий Стюдента $t = 5,47$. Различия статистически значимы ($p = 0,000042$).			

Примечание. 1 – в сравнении с показателями симметричной конечности; 2 – в сравнении с показателями в интактной группе.

Необходимо отметить, что в условиях проводимых экспериментов значение показателя p является инверсным, т. е. чем больше p , тем меньше различия в объёме конечностей при воздействии исследуемых образцов; следовательно, образец с большим значением p эффективнее.

При сравнении объёма лапок животных интактной группы размеры правой и левой задних конечностей отличались незначительно (на основе данных, представленных в таблицах 1 и 2). Подапоневротическая инъекция 6%-го раствора декстрана лабораторным крысам контрольной группы способствовала возникновению выраженного отёка. При этом через 1 час после инъекции раствора декстрана объём правой задней лапки превышал соответствующее значение симметричной левой лапки на 43,5 % (табл. 1). Через 3 часа после воспроизведения в модельном опыте воспалительной реакции «декстрановый отёк» объём правой лапы крыс контрольной группы был больше аналогичного значения левой на 43,9 %. Иными словами, к этому моменту наблюдения были зарегистрированы ярко выраженный отёк, покраснение, болезненность и дисфункция дистального отдела свободной задней конечности (рис. 3).

Нестероидные противовоспалительные средства, используемые как референты в группах сравнения, проявили в экспериментах ожидаемую противовоспалительную активность.

Так, предварительное (за 90 минут до моделирования острой воспалительной реакции) внутригастральное введение ацетилсалициловой кислоты крысам соответствующей группы способствовало формированию не столь выраженного отёка инъецированной правой лапки (разница в показателе объёма правой и левой конечности составила 25 % на раннем сроке наблюдения).

Важно отметить следующее обстоятельство: через 3 часа после введения раствора декстрана у крыс референтной группы, получавших ацетилсалициловую кислоту, разность в объёме задних лапок уменьшается вдвое, составляя почти 12 %. Это подчёркивает факт возрастания антиэкссудативной активности со временем.

Нимесулид, вводимый внутригастрально крысам второй референтной группы, обладает умеренными противоотёчными свойствами. Так, через 1 час после моделирования воспалительной реакции разница в объёме инъецированной и неинъецированной конечностей составила 31 %. Ещё через 2 часа признаки отёчности существенно снижаются, а разница в объёме лапок животных этой группы составляет 21,2 % (табл. 2).

При сравнении показателей противовоспалительной активности синтезированных новых производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина установлено, что практически идентичные нимесулиду противовоспалительные свойства демонстрируют производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов с лабораторными шифрами AU04271 и AU04288 на раннем сроке эксперимента.

Сходную с ацетилсалициловой кислотой противоотёчную активность в условиях данного фармакологического теста проявляют три исследуемых новых гетероциклических соединения производных 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ729, AZ213 и AZ169, вводимые с профилактической целью внутригастрально. Разница между объёмами правой и левой задних конечностей крыс этих опытных групп через 1 час после моделирования декстранового отёка составила 24,2, 23,0 и 22,3 % соответственно.

Оставшиеся 5 из 10 исследуемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина способны уменьшать развитие декстранового отёка эффективнее, чем классические НПВП, используемые нами в качестве референтных препаратов на ранних сроках наблюдения.

Так, разница между объёмом инъецированной правой и неинъецированной левой лапок крыс опытных групп, получавших через желудочный зонд производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ257 и AZ383, через 1 час после воссоздания острой воспалительной реакции находится на уровне 17,1 % и 15,1 % соответственно. Это почти в 2 раза меньше, чем после применения нимесулида.

Как видно из данных таблицы 1, значительно более выраженными противовоспалительными свойствами по результатам экспериментов обладают следующие три образца: дериваты 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ331 и AZ420 и конденсированное производное тиенопиридина с шифром AZ023. Разность в объёме дистальных отделов конечностей животных этих опытных групп на часовом сроке опыта составляет 14,2, 11,7 и 11,6 % соответственно. Это более чем в 2,5 раза меньше показателя, зарегистрированного в группе сравнения после введения нимесулида, и в 2,2 раза меньше показателя, зарегистрированного после использования ацетилсалициловой кислоты. При этом не зарегистрировано признаков резкой болезненности при передвижении по клетке крыс в этих опытных группах, что присутствовало у крыс контрольной группы без фармакокоррекции.

Наблюдение в динамике эксперимента показало (табл. 2), что через трёхчасовой интервал с момента введения раствора декстрана 7 из 10 исследуемых гетероциклических соединений имеют в спектре своих фармакодинамических эффектов противовоспалительные свойства, которые превосходят таковые у нимесулида. Наиболее выраженную способность по предотвращению развития отёка в этом экспериментальном тесте показали образцы новых гетероциклических соединений с лабораторными шифрами AZ331, AZ420 и AZ023. К этому сроку наблюдения разность в объёме между инъецированной и неинъецированной конечностями составляет от 9,9 до 6,9 %.

Результаты проведённого на фармакологической модели эксперимента по изучению антиноцицептивных свойств показали, что среднее значение времени пребывания на поверхности разогретой пластины у животных контрольной группы без фармакокоррекции состави-

ло 8,6 с. Применение метамизола натрия привело к увеличению латентного периода реакции почти в 2 раза – до 16,6 с. У животных экспериментальных групп в условиях проводимого эксперимента зарегистрировано, что изучаемые образцы с лабораторными шифрами AZ169, AU04271, AU04288 не обнаруживают антиноцицептивной активности, поскольку время пребывания до характерных подпрыгиваний и облизывания лап составило от 5,3 до 9,0 с у крыс этих групп.

Умеренную болеутоляющую активность, превышающую в полтора и более раза таковую у препарата-сравнения метамизола натрия, обнаружили новые гетероциклические соединения с лабораторными шифрами AZ257, AZ729 и AZ213 в этом тесте.

Новое биологически активное соединение с шифром AZ420 по результатам проведённых исследований увеличивает показатель времени латентной реакции до 127,9 с, что в 7,7 раза больше, чем после применения метамизола натрия.

Отчётливо выраженную анальгетическую активность проявили три образца – соединения с шифрами AZ023, AZ331 и AZ383. Причём время пребывания на разогретой пластине крыс экспериментальных групп, получавших с профилактической целью AZ331 и AZ383, составило 158,8 с и 164,9 с в среднем по группам. Это в 9,56 и 9,93 раза больше аналогичного показателя в референтной группе соответственно. Животные, получавшие конденсированный тиенопиридин с шифром AZ023, характеризовались увеличением латентного времени реакции до 241,2 с, что выше такового в 14,53 раза у крыс, которым вводили метамизол натрия.

ВЫВОДЫ

При проведении фармакологических исследований *in vivo* на модели декстранового отёка лапы крыс для десяти новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с потенциальной анальгетической активностью установлено, что максимально выраженными антиэкссудативными свойствами в дозе 5 мг/кг обладают четыре образца с лабораторными шифрами: AZ023 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl) methanone); AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide), AZ420 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[(2-[(3-methoxyphenyl) amino]-2-oxoethyl]thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) и AZ383 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl)methanone). Они по антиэкссудативным свойствам эффективнее нимесулида в 2,5 раза, и в 2,2 раза эффективнее ацетилсалициловой кислоты.

Сходную с кислотой ацетилсалициловой противоотёчную активность проявляют исследуемые три новых гетероциклических соединения производных 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ729, AZ213 и AZ169.

Кроме того, тест горячей пластины, проведённый на белых беспородных крысах, показал наличие анальгетической активности у семи исследуемых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов. Среди них соединение AZ023 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl)methanone] эффективнее метамизола натрия в 14,53 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные литературы свидетельствуют о том, что частично производные цианотиоацетамида обладают разнообразными фармакологическими свойствами. Например, 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрилы являются гепатопротекторами, пиридо-1,3,5-тиадиазины обладают противовирусным действием в отношении вируса Повассан и вируса клещевого энцефалита, а также демонстрируют аналептический эффект и адаптогенное действие. Известно, что производные гексагидрохинолина активны в отношении ВИЧ. Кроме того, насыщенные никотинитрилы обнаруживают ингибирующее действие в отношении аутоаксина. Гибридная молекула, сочетающая тиофеновый и гексагидрохинолиновый фрагменты, ингибирует образование β-амилоидного пептида и таким образом препятствует образованию амилоидных бляшек – фактору, сопутствующему ряду тяжёлых заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, гемодиализный амилоидоз, лизосомальный амилоидоз.

В последнее десятилетие полифармакологический подход в индустрии создания новых лекарственных средств приобретает особую актуальность. Он предполагает уход от концепции «одно лекарство – одна мишень – одна болезнь» и создание и/или использование одного фармпрепарата, который может связывать одновременно несколько белковых мишеней или действовать на различных биохимических маршрутах, согласно [25]. Стратегией полифармакологического подхода является создание гибридных или мультимодальных соединений. Последние состоят из остатков двух или более фармакофорных субъединиц, ковалентно связанных гибким спейсером. Такая комбинация позволяет молекуле взаимодействовать сразу с несколькими протеиновыми мишенями, что иногда даёт синергетический эффект. Поэтому использование гибридных биоактивных молекул позволяет осуществлять комбинированную терапию многофакторных заболеваний с применением единственного препарата.

Полученные в нашем экспериментальном исследовании на белых крысах результаты позволили определить новые гетероциклические соединения с отчётливо выраженными противовоспалительными и болеутоляющими свойствами. Это может быть обусловлено тем, что отобранный по данным виртуального биоскрининга из обширной библиотеки синтезированных в лаборатории «ХимЭкс» новых органических соединений образец с лабораторным шифром AZ331 мо-

жет связываться с фосфолипазой A2 и арахидонат-5-липоксигеназой. Новое производное дигидропиридинов с лабораторным шифром AZ383 потенциально также может связываться с арахидонат-5-липоксигеназой и циклооксигеназой-2.

Производное 1,4-дигидропиридина с шифром AZ420 способно влиять на активность серин-треонин протеинкиназы, фосфолипазы A2, арахидонат-5-липоксигеназы. Гетероциклическое соединение – конденсированный тиенопиридин с лабораторным шифром AZ023 – по результатам виртуального биоскрининга потенциально способно связываться с простаноглицидными рецепторами типов EP1, EP2 и EP4, каннабиоидными рецепторами CB1 типа и арахидонат-5-липоксигеназой.

В плане обсуждения нами предполагается общим для образцов-лидеров в проведённом экспериментальном исследовании по изучению протівовоспалительной и болеутоляющей активности считать их влияние на активность фермента арахидонат-5-липоксигеназы как биомаркеры для этих новых производных тиенопиридинов и дигидропиридинов по результатам проведённого виртуального биоскрининга. При этом способность отдельных образцов связываться с циклооксигеназой-2 и фосфолипазой A2 только усиливает их потенциальную протівовоспалительную активность.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Максимов М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности нестероидных протівовоспалительных препаратов. *Русский медицинский журнал*. 2014; 28: 2015. [Maximov ML. Current issues of efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Russian Medical Journal*. 2014; 28: 2015. (In Russ.)].
2. Trippella G, Ciarcia M, Martino M, Chiappini E. Prescribing controversies: An updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *Front Pediatr*. 2019; 7: 217. doi: 10.3389/fped.2019.00217
3. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Кonyaева Е.И., Корянова К.Н. Нежелательные лекарственные реакции на нестероидные протівовоспалительные препараты в педиатрической практике: исследование серии случаев по данным врачебных извещений в Республике Крым за 2010–2018 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18(3): 160-166. [Matveev AV, Krashenninnikov AE, Egorova EA, Konyaeva EI, Koryanova KN. Adverse effects of nonsteroidal

anti-inflammatory drugs in pediatrics: Case series according to the doctor reports in Republic of Crimea through 2010 to 2018. *Current Pediatrics*. 2019; 18(3): 160-166. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2032

4. Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Кутехова Г.В. Нестероидные протівовоспалительные препараты: проблема безопасности применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018; 6(1): 11-18. [Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Kutekhova GV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(1): 11-18. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18

5. Костина И.Н., Огнев М.Ю. Применение нестероидных протівовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование. *Проблемы стоматологии*. 2017; 13(2): 45-48. [Kostina IN, Ognev MYu. The use of NSAIDs of different chemical structure for the treatment of postoperative pain: A randomized prospective clinical study. *Actual Problems in Dentistry*. 2017; 13(2): 45-48. (In Russ.)]. doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48

6. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных протівовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12): 94-99. [Dyadyk AI, Kugler TE. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12): 94-99. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99

7. Han MN, Nam JH, Noh E, Lee E-K. Gastrointestinal risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents used in the treatment of osteoarthritis in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019; 57(11): 531-511. doi: 10.5414/CP203377

8. Bakhriansyah M, Souverein PC, Boer A, Klungel OH. Risk of myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Impact of additional confounding control for variables collected from self-reported data. *J Clin Pharmacol Ther*. 2019; 44(4): 623-631. doi: 10.1111/jcpt.12836

9. Toshmatov BN, Tshaev SZ. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the mucous membrane of the stomach in experimental chronic atrophic gastritis. *International Conference on Scientific Research and Advancements in Sciences*. 2021; 6: 143-145.

10. Yet L. *Privileged structures in drug discovery: Medicinal chemistry and synthesis*. Hoboken, NJ: Wiley; 2018.

11. Krause A, Baumanii L, Sile L, Chernova L. Synthesis, cardiovascular activity, and electrochemical oxidation of nitriles of 5-ethoxycarbonyl-2-methylthio-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid. *Chem Heterocyclic Compound*. 2004; 40(7): 876-887. doi: 10.1023/B:COHC.0000044570.13567.74

12. Pedemonte N, Boido D, Moran O, Giampieri M, Mazzei M, Ravazzolo R, et al. Structure-activity relationship of 1,4-dihydropyridines as potentiators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *Mol Pharmacol*. 2007; 72(1): 197-207. doi: 10.1124/mol.107.034702

13. Sepehri S, Sanchez HP, Fassihi A. Hantzsch-type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: A review of their chemotherapeutic activities. *J Pharm Pharm Sci*. 2015; 18(1): 1. doi: 10.18433/J3Q01V

14. Khan MM, Khan S, Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Adv*. 2016; 6(48): 42045-42061. doi: 10.1039/c6ra06767k

15. Khot S, Auti PB, Khedkar SA. Diversified synthetic pathway of 1,4-dihydropyridines: A class of pharmacologically important molecules. *Mini Rev Med Chem*. 2021; 21(2): 135. doi: 10.2174/1389557520066200807130215
16. Gouda MA, Hussein BH, Helal MH, Salem MA. Synthesis and medicinal importance of nicotinonitriles and their analogous. *J Heterocycl Chem*. 2018; 55(7): 1524. doi: 10.1002/jhet.3188
17. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., и др. Особенности влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазины на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 18(3): 21-28. [Bibik EYu, Nekrasa IA, Demenko AV, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG, et al. Impact of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazines on L-DOPA effects in the tail suspension test. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 18(3): 21-28. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77]
18. Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu, Samokish AA, Venidiktova YuS, Frolov KA, et al. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021; 91(9): 1646-1660. doi: 10.1134/S1070363221090073
19. Бибик И.В., Корокин М.В., Кривоколыско С.Г., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В. Определение острой пероральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных а-цианотиоацетамида. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; 4: 96-103. [Bibik IV, Korokin MV, Krivokolysko SG, Bibik EYu, Frolov KA, Dotsenko VV. Determination of acute oral toxicity of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline individual derivatives, derivatives of a-cyanothioacetamide. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; 4: 96-103. (In Russ.).]
20. Gfeller D, Michielin O, Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073-3079. doi: 10.1093/bioinformatics/btt540
21. Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, et al. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model*. 2012; 52(11): 3099-3105. doi: 10.1021/ci300367a
22. Лещинский А.Ф. Роль изменений биоэнергетики в механизме действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1976; 4: 436-438. [Leshchinsky AF. The role of changes in bioenergetics in the mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1976; 4: 436-438. (In Russ.).]
23. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.).]
24. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 65(6): 10. [Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Population Health*. 2019; 65(6): 10. (In Russ.).] doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
25. Makhoba XH, Viegas CJr, Mosa RA, Viegas FPD, Poee O. Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases. *Des Devel Ther*. 2020; 11(14): 3235-3249. doi: 10.2147/DDDT.S257494

Сведения об авторах

Бибик Игорь Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, e-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4053-1431>

Бибик Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, e-mail: helen_bibik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Панков Андрей Александрович – доктор технических наук, профессор кафедры «Транспортные технологии», ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», e-mail: app.post@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Фролов Константин Александрович – кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России; доцент кафедры химии и инновационных химических технологий, ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», e-mail: ka.frolov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Доценко Виктор Викторович – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс», ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России; ведущий научный сотрудник кафедры органической химии, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», e-mail: victor_dotsenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России; заведующий научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс», ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Information about the authors

Igor V. Bibik – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Surgical Dentistry, Lugansk State Medical University named after St. Luke, e-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4053-1431>

Elena Yu. Bibik – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after St. Luke, e-mail: helen_bibik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Andrej A. Pankov – Dr. Sc. (Tech.), Professor at the Department of Transport Technologies, Lugansk State University named after Vladimir Dahl, e-mail: app.post@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Konstantin A. Frolov – Cand. Sc. (Chem.), Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after St. Luke; Chief Engineer at the Research Laboratory “ChemEx”, Lugansk State University named after Vladimir Dahl, e-mail: ka.frolov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Victor V. Dotsenko – Dr. Sc. (Chem.), Head of the Department of Organic Chemistry and Technologies, Kuban State University; Leading Research Officer at the Research Laboratory “ChemEx”, Lugansk State University named after Vladimir Dahl; Leading Research Officer at the Department of Organic Chemistry, North-Caucasus Federal University, e-mail: victor_dotsenko__@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Sergey G. Krivokolysko – Dr. Sc. (Chem.), Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after St. Luke; Head of the Research Laboratory “ChemEx”, Lugansk State University named after Vladimir Dahl, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>