

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. Ю. Бибик¹, Д. С. Кривоколыско¹, Г. А. Батищева⁴, А. А. Самокиш¹,
Ю. С. Венидиктова¹, А. В. Мязина¹, А. А. Панков^{2,*}, К. А. Фролов^{1,2},
В. В. Доценко^{2,3}, С. Г. Кривоколыско^{1,2}

¹ Государственное учреждение Луганской народной республики
«Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»,
кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, Украина

² Государственное образовательное учреждение высшего образования
Луганской народной республики «Луганский государственный университет
имени Владимира Даля»,
кв. Молодежный, д. 20а, г. Луганск, 91034, Украина

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный университет»,
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет
имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. На протяжении последних десятилетий научное сообщество обеспокоено поиском новых противовоспалительных лекарств, обладающих безопасным профилем и являющихся высокоэффективными в лечении различных патологических состояний.

Цель исследования — выявление противовоспалительной активности новых соединений — производных 1,4-дигидропиридинов в классическом тесте формалинового отека лапы на белых крысах.

Методы. Синтезированные нами производные 1,4-дигидропиридинов предварительно подвергались виртуальному биоскринингу на основе комплекса программного обеспечения SwissTargetPrediction. Белые лабораторные крысы в количестве 130 особей были поделены на контрольную («формалиновый отек») и интактную группы, 4 группы сравнения (мелоксикам, метамизол натрия, диклофенак натрия и индометацин) и 7 опытных групп, по количеству исследуемых производных 1,4-дигидропиридина. Эффективность противовоспалительной активности образцов оценивалась на модели острого «формалинового отека» лапы крыс, которую смоделировали субплантарным введением в правую заднюю конечность 0,1 мл 2% раствора формалина. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отека. Онкометрические изменения оценивались количественно по обхвату конечностей. На всех этапах экспериментов животные содержались в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Обработка экспериментальных данных производилась на основе методов математической статистики, характеризующих

количественную изменчивость. При обработке данных вычислялись: дисперсия σ^2 , среднее арифметическое обхвата конечности a , среднеквадратическое отклонение σ . Однородность и достоверность экспериментальных данных оценивались коэффициентом вариации V и T (W)-критерием Уилкоксона.

Результаты. Показано, что максимально выраженной противовоспалительной активностью обладают частично гидрированные пиридины с лабораторным шифром *mar-040* (ethyl 4-((5-cyano-6-((2-(diphenylamino)-2-oxoethyl)thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbonyl)amino) benzoate), которые превосходят индометацин в 33 раза, диклофенак натрия в 26 раз, мелоксикам в 25 раз и метамизол натрия в 30 раз; *mar-037* (ethyl 4-((3-cyano-5-((4-(ethoxycarbonyl)phenyl)amino)carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl)thio)acetyl)amino) benzoate), превосходящий препараты-референты в 17–23 раза по противовоспалительной активности. Также установлено, что образцы с шифрами *mar-014* (ethyl 4-((5-cyano-6-((2-((3,5-dichlorophenyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbonyl)amino)benzoate и *mar-033* (ethyl 2-((3-cyano-5-((4-(ethoxycarbonyl)phenyl)amino)carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl)thio)acetyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate) эффективнее препаратов сравнения в 2,7 раза.

Заключение. Синтезированные образцы 1,4-дигидропиридинов показали высокую эффективность в процессе экспериментальных исследований. Установлено, что ряд новых производных 1,4-дигидропиридинов демонстрирует значительную степень противовоспалительной активности и представляет интерес для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: антиэкссудативное действие, воспаление, отек, производные 1,4-дигидропиридинов, противовоспалительная активность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Биби́к Е.Ю., Кривоколы́ско Д.С., Батищева Г.А., Самокиш А.А., Венидиктова Ю.С., Мязина А.В., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 77–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95>

Поступила 19.10.2021

Принята после доработки 24.12.2021

Опубликована 25.02.2022

STUDY OF NOVEL 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES AS PROSPECTIVE ANTI-INFLAMMATORY REMEDIES: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

Elena Yu. Bibik¹, Dmitriy S. Krivokolysko¹, Galina A. Batishcheva⁴,
Anna A. Samokish¹, Yuliya S. Venidiktova¹, Anna V. Myazina¹, Andrey A. Pankov^{2,*},
Konstantin A. Frolov^{1,2}, Viktor V. Dotsenko^{2,3}, Sergey G. Krivokolysko^{1,2}

¹ St. Luke Lugansk State Medical University,
50-letiya Oborony Luganska kv., 1G, Lugansk, 91045, Ukraine

² Dahl Lugansk State University,
Molodezhnyy kv., 20A, Lugansk, 91034, Ukraine

³ Kuban State University,
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

⁴ *Burdenko Voronezh State Medical University,
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia*

ABSTRACT

Background. Over the past decades, scientific community is motivated on finding new anti-inflammatory agents with a safe and high-effective profile to manage pathology.

Objectives. A study of the anti-inflammatory action of novel compounds, 1,4-dihydropyridine derivatives, in a classical formalin-induced paw oedema test in white rats.

Methods. Originally synthesised 1,4-dihydropyridine derivatives were preliminarily subjected to virtual screening using the SwissTargetPrediction toolkit. White laboratory rats (130 animals) were divided into a control (formalin oedema) and intact group, 4 comparison (meloxicam, sodium metamizole, sodium diclofenac and indomethacin) and 7 experiment groups by the number of 1,4-dihydropyridine derivatives studied. The samples anti-inflammatory efficacy was evaluated in acute formalin-induced paw oedema model simulated by right hind limb subplantar injection of 0.1 mL 2% formalin. The studied substances were administered intragastrically at 5 mg/kg 1.5 h prior to oedema induction. Oncometry was assessed quantitatively by limb circumference. Animals were managed in compliance with GOST 33044–2014 “Principles of Good Laboratory Practice” at all experiment steps. Experimental data were analysed statistically to describe quantitative variability with variance σ^2 , mean limb girth a and standard deviation σ . Data homogeneity and reliability were estimated by variation coefficient V and the Wilcoxon $T(W)$ criterion.

Results. As the most anti-inflammatory effective, partially hydrogenated *mar-040* pyridines (ethyl 4-({[5-cyano-6-{{2-(diphenylamino)-2-oxoethyl}thio}-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino) benzoate) were shown 33-fold superior to indomethacin, 26-fold — to sodium diclofenac, 25-fold — to meloxicam and 30-fold — to sodium metamizole; *mar-037* pyridines (ethyl 4-({[3-cyano-5-{{4-(ethoxycarbonyl)phenyl}amino}carbonyl]-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino] benzoate) — 17–23-fold superior vs. reference drugs. We also show that *mar-014* (ethyl 4-({[5-cyano-6-{{2-{{3,5-dichlorophenyl} amino}-2-oxoethyl}thio}-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl}amino)benzoate) and *mar-033* (ethyl 2-({[3-cyano-5-{{4-(ethoxycarbonyl)phenyl}amino}carbonyl]-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio}acetyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate) compounds are 2.7-fold more effective vs. reference drugs.

Conclusion. The synthesised 1,4-dihydropyridine compounds reveal high efficacy in experimental assays. Selected novel 1,4-dihydropyridine derivatives exhibit a marked anti-inflammatory activity and offer value in future preclinical trials.

Keywords: anti-exudative action, inflammation, oedema, 1,4-dihydropyridine derivatives, anti-inflammatory activity.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bibik, D.S., Krivokolysko E.Yu., Batishcheva G.A., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Myazina A.V., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of novel 1,4-dihydropyridine derivatives as prospective anti-inflammatory remedies: a randomised controlled trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 77–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95>

Submitted 19.10.2021

Revised 24.12.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Одним из актуальных направлений экспериментальной фармакологии и современной медицинской науки в целом является поиск и исследование новых высокоэффективных и безопасных препаратов, обладающих противовоспалительной активностью. Практикующему врачу следует всегда помнить о возможных побочных эффектах при длительном курсе лечения стероидными и нестероидными противовоспалительными средствами [1, 2].

Воспалительный процесс сопровождает более половины всех патологий. Согласно мировой статистике нестероидные противовоспалительные средства в мире принимает более 30 млн человек каждый день, при этом лишь 10 млн пациентов по рецепту врача, а остальные — как безрецептурные препараты [3–5]. Наиболее распространенными лекарственными средствами нестероидного происхождения, обладающими максимально выраженной противовоспалительной активностью, являются индометацин и диклофенак натрия. Однако их длительное применение ограничивается возникновением в ряде случаев побочных эффектов, таких как НПВС-индуцированная гастропатия, а также нефро- и гепатотоксичность [6–9].

Поэтому в настоящее время актуальной проблемой является разработка, исследование и введение в клиническую практику более эффективных и безопасных противовоспалительных препаратов.

Цианотиоацетамид считается перспективным исходным веществом для синтеза разнообразных гетероциклических соединений [10–15]. Особый интерес для клинической практики представляют их наиболее изученные свойства, а именно высокая активность в отношении вирусов клещевого энцефалита и Повассан [16], противовоспалительная [17], болеутоляющая активность [18], адаптогенное воздействие [19], а также определенная анти-ВИЧ-активность [20, 21].

В работе [22] предложен способ получения новых функциональных производных пиридина, структурно близких к исследуемым образцам в нашей работе. Полученные на основе цианотиоацетамид производные никотинотрипа обнаруживают ингибирующий эффект в отношении ацетилхолинэстеразы *in vitro* в наномолярных концентрациях, что делает такие соединения перспективными кандидатами для исследования в качестве новых препаратов для лечения и терапии болезни Альцгеймера.

Анализируя данные относительно особенностей синтеза и биологической активности про-

изводных цианотиоацетамид, можно сделать заключение о том, что в опытах *in vivo* малоизученными являются некоторые потенциальные свойства отдельных образцов. В особенности перспективными могут быть исследования их противовоспалительной, болеутоляющей и антипиретической активности с последующей оценкой степени безопасности таких соединений в отношении влияния как на различные системы и органы, так и на живой организм в целом.

В ранее проведенных исследованиях на базе лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» (ГОУ ВО ЛНР «ЛГУ им. В. Даля») синтезированы 170 новых производных ди-, тетрагидропиридинов и цианотиоацетамид, содержащих 2-фурильный заместитель в четвертом положении, которые были подвергнуты виртуальному биоскринингу на основе программного обеспечения Swiss Target Prediction, разработанного учеными из Swiss Institute of Bioinformatics [<http://swisstargetprediction.ch/index.php>], on-line сервисов: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute [<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>], OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [<https://opsin.ch.cam.ac.uk/>] согласно [23].

По результатам исследований на основе виртуального биоскрининга отобраны 7 образцов 1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами *mar-014*, *mar-033*, *mar-035*, *mar-036*, *mar-037*, *mar-040*, *mar-075* как наиболее значимые для фармакокоррекции воспалительного процесса в доклинических исследованиях на лабораторных животных в различных тестах по изучению противовоспалительной активности. Структура данных образцов представлена на рисунке 1.

Данные виртуального биоскрининга продемонстрировали, что для синтезированных образцов потенциальными биологическими мишенями являются: циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, аденозиновые рецепторы, фосфолипаза A2, а также гистаминовые и каннабиоидные H3-рецепторы.

Проведенные нами ранее экспериментальные исследования на моделях различных фармакологических тестов выявили выраженную максимально анальгетическую активность у 4 образцов.

Учитывая это, изучение антиэкссудативной активности вновь синтезированных производ-

ных 1,4-дигидропиридина является актуальным. По результатам исследований пероральной токсичности *in vivo* установлено, что эти соединения относятся к малотоксичным (класс токсичности 5, $L/D_{50} > 5000$) [24].

Цель исследования — выявление противовоспалительной активности новых соединений — производных 1,4-дигидропиридинов, в классическом тесте формалинового отека лапы на белых крысах.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Нами проведено рандомизированное контролируемое исследование.

Эксперимент выполнен на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» в осенне-зимний период.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для проведения исследований на всех этапах были отобраны самцы конвенциональных и линейных крыс без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений, прошедшие карантин в виварном блоке ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки». В исследовании участвовали животные, у которых была смоделирована асептическая рана со стандартными признаками воспаления.

Критерии невключения

В эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г, кроме того, в эксперимент не включались особи женского пола.

Критерии исключения

В ходе исследования животные могли произвольно травмировать область воспаления, что явилось бы критерием исключения из эксперимента. Кроме того, нагноение области воспаления на любом этапе исследований не позволило бы животному далее участвовать в эксперименте.

Условия и период проведения исследования

Эксперимент реализован в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» (ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святого Луки»).

Исследование проводилось по всем правилам и стандартам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н), а также по правилам и международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986 г.).

На протяжении всего эксперимента животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.). Животные всех экспериментальных групп находились в одинаковых условиях, температура в помещении — 22–24 °С, относительная влажность воздуха — 40–50% и естественное освещение. Продолжительность эксперимента составила 3 суток.

Рандомизация

Проводилась методом «конвертов». В эксперименте использовались группы из 10 животных, а также минимальное для достижения цели и решения задач исследования количество экспериментальных групп.

Животные поделены на контрольную («формалиновый отек») и интактную группы, 4 группы сравнения (мелоксикам, метамизол натрия, диклофенак натрия и индометацин) и 7 опытных групп, по количеству исследуемых производных 1,4-дигидропиридина.

Алгоритм и методология эксперимента

Эффективность противовоспалительной активности образцов оценивалась на модели острого «формалинового отека» лапы крыс, которую смоделировали субплантарным введением в правую заднюю конечность 0,1 мл 2% раствора формалина. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отека.

Животные контрольной группы в эквивалентном количестве получали 0,9% раствор хлорида натрия. В качестве препаратов сравнения использованы индометацин, диклофенак натрия, мелоксикам и метамизол натрия внутривенно в дозах 10, 10 и 7 мг/кг соответственно.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Установление наличия противовоспалительного эффекта в спектре фармакологической

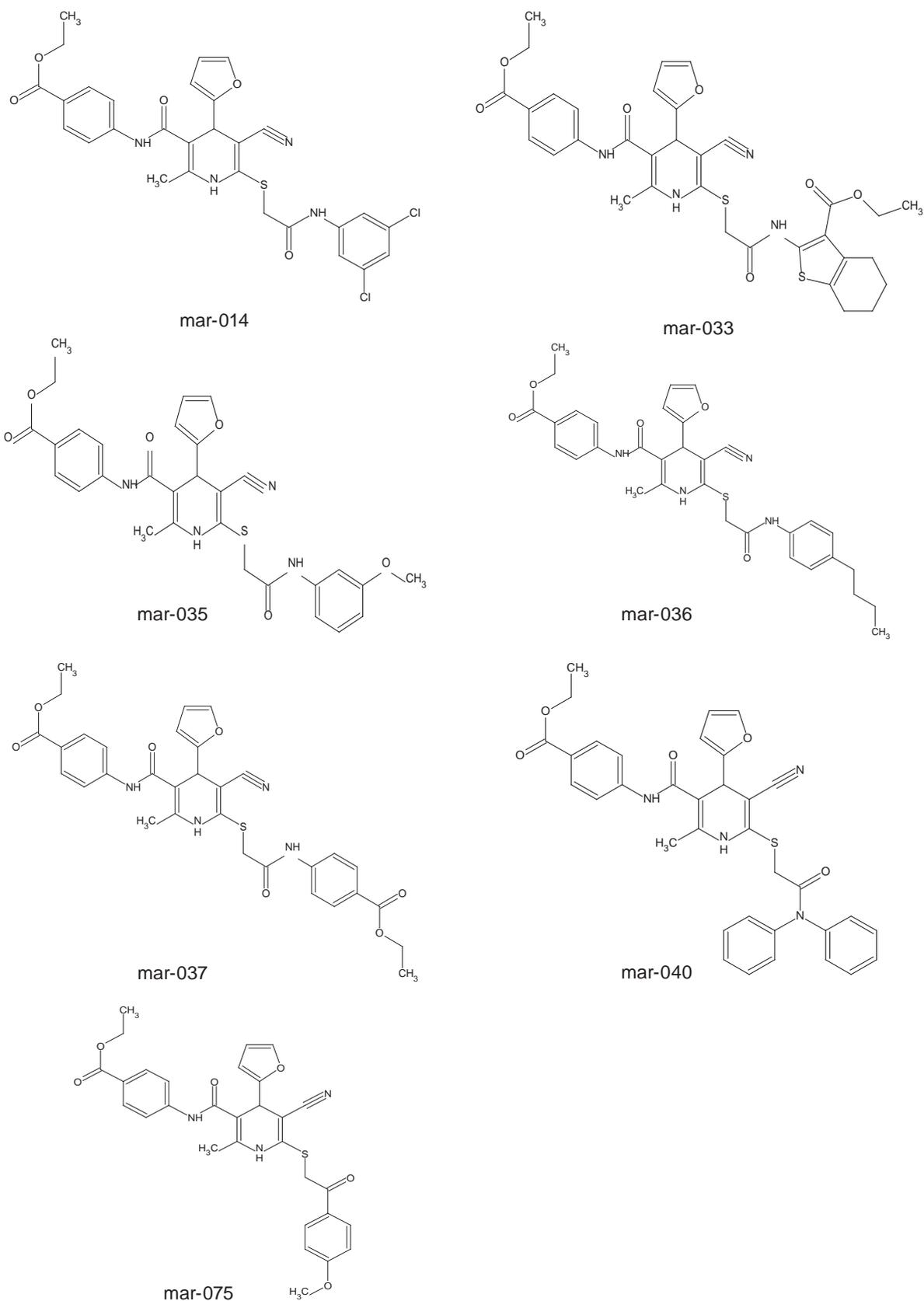


Рис. 1. Химические формулы исследуемых 1,4-дигидропиридинов, содержащих анестезиновый фрагмент.

Fig. 1. Chemical formulas of studied 1,4-dihydropyridines containing anaesthesin fragment.

активности избранных по результатам ранее проведенного виртуального биоскрининга производных 1,4-дигидропиридинов. Регистрация и измерение в количественном отношении отечности инъецированной конечности у крыс всех экспериментальных групп. Оценка результатов с показателями противоположной конечности и со значениями у животных интактной группы.

Дополнительные исходы исследования

Оценка возможности обнаружения психоседативной активности у исследуемых образцов производных 1,4-дигидропиридинов.

Методы регистрации исходов

Противовоспалительный эффект оценивался онкометрически по изменению обхвата инъецированной конечности через 24 и 48 часов после индукции воспаления. Нами делались отпечатки конечностей на соленом тесте. Слепки высушивались для последующего анализа и измерения линейных размеров правой и левой конечностей крыс экспериментальных групп. Оценка психоседативной активности проводилась визуально каждый час путем фиксации количества принятия животным бокового положения, закрывания глазных щелей и учета замедления передвижения по клетке и отсутствия реакции на звуковой и световой раздражитель.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Не проводилось.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных производилась на основе [25] и по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость.

Обработка экспериментальных данных производилась на основе методов математической статистики, характеризующих количественную изменчивость. При обработке данных вычислялись: дисперсия σ^2 вокруг среднего арифметического, среднее арифметическое обхвата конечности \bar{a} , коэффициент вариации V , среднеквадратическое отклонение σ . Однородность и достоверность экспериментальных данных оценивались коэффициентом вариации V и T (W)-критерием Уилкоксона. Если коэффициент вариации менее 10%, то изменчивость ряда данных принято считать незначительной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

С учетом критериев включения были оценены 130 белых беспородных крыс-самцов половозре-

лого возраста с массой 220–250 г. Животные рандомизировано поделены на контрольную («формалиновый отек») и интактную группы, 4 группы сравнения (мелоксикам, метамизол натрия, диклофенак натрия и индометацин) и 7 опытных групп, по количеству исследуемых производных 1,4-дигидропиридина.

Во всех группах каждое животное завершило программу выполнения протокола исследования в полном объеме (рис. 2).

Характеристика групп исследования

На момент включения в исследование животные во всех группах оказались сопоставимыми по возрасту, полу, породе, массе тела, отсутствию видимой патологии развития.

Основные физико-химические параметры изучаемых производных 1,4-дигидропиридинов были идентичны друг другу.

Основные результаты исследований

Для животных интактной группы характерно практически полное отсутствие разницы в размере правой и левой передних конечностей. Выраженный отек сформирован путем субплантарного введения формалина подопытным животным контрольной группы. Так, например, обхват правой лапы через 24 часа после введения раствора формалина был больше обхвата левой лапы на 144% (табл. 1). Результаты статистической обработки полученных данных для препаратов сравнения и исследуемых препаратов через 24 и 48 часов после индукции воспаления представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Спустя 48 часов после индукции воспаления обхват правой конечности крыс контрольной группы был больше, чем значения у левой конечности, на 136%. Картина воспаления сопровождалась ярко выраженным покраснением, отеком, болезненностью и дисфункцией (рис. 3, 4).

Для препаратов из групп сравнения также характерна противовоспалительная активность. Полученные данные продемонстрировали, что наименее эффективным в данном случае был индометацин, который через 24 часа после индукции воспаления привел к увеличению обхвата правой конечности на 123%. Обращает внимание при этом следующий факт: через двое суток после моделирования «формалинового отека» у крыс группы сравнения, однократно получавших индометацин, разница в обхвате увеличивается, составляя уже 25%, что указывает на снижение его противовоспалительной активности на поздних этапах наблюдения.

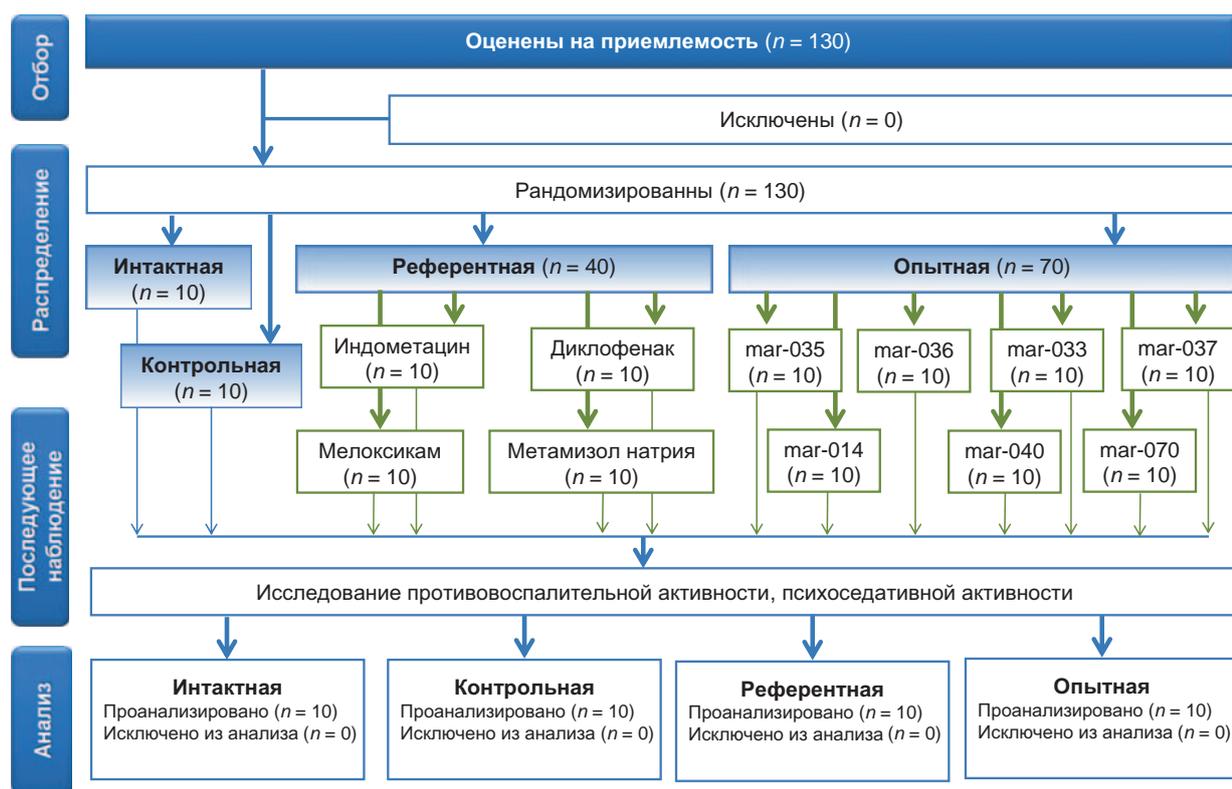


Рис. 2. Схема-дизайн исследования противовоспалительной активности исследуемых производных α -цианотиоацетамида.

Fig. 2. Flowchart of α -cyanothioacetamide derivatives anti-inflammatory activity trial.

Вводимый с целью профилактики крысам группы сравнения метамизол натрия показал умеренную противовоспалительную активность. Так, через сутки после индукции воспаления обхват правой конечности увеличился на 121%, в сравнении с левой. Однако через 48 часов отечность значительно уменьшается, на что указывает разность в обхвате лапок крыс данной группы, которая составляет 10,5% (табл. 2).

Практически аналогичную противовоспалительную активность проявляют мелоксикам и диклофенак натрия, что на раннем, что на более позднем сроке эксперимента. Через 24 часа разность в обхвате конечностей составляет 18,1 и 17,6%, а спустя 48 часов после их разового введения — 14,7 и 13,6%.

Семь новых гетероциклических соединений, производных 1,4-дигидропиридина, применяемых в ходе эксперимента, в условиях этого классического фармакологического теста, вводимых с профилактической целью внутригастрально, могут приводить в разной степени к уменьшению или предотвращению развития формалинового отека, проявляя противовоспалительные свойства. При этом все образцы были более эффективными на ранних сроках в сравнении с индометацином и метамизолом натрия, исходя из данных таблицы 1.

Наблюдалось уменьшение отечности инъекционной конечности в сравнении с крысами контрольной группы на 23,6–25,8% при применении 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами *mar-036* и *mar-035*, которые вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг веса за 1,5 часа до инъекции формалина под подошвенный апоневроз правой ступни животным соответствующих опытных групп. Другими словами, эти образцы производных частично гидрированных пиридинов проявляют подобную с мелоксикамом и диклофенаком натрия противовоспалительную активность на протяжении 24 часов. Однако их активность снижается на поздних сроках, согласно данным таблицы 2.

Более выраженными противовоспалительными свойствами обладает 1,4-дигидропиридин с шифром *mar-075*. На 24-часовой отметке эксперимента разность в обхвате дистальных отделов конечностей крыс этой группы составляет 13,8%, на 48-часовой отметке — 4,2%, что на 9,4% меньше показателя, полученного в группе сравнения с мелоксикамом.

Наиболее способными к предотвращению развития отека в классическом экспериментальном тесте являются образцы с лабораторными шифрами *mar-040*, *mar-014*, *mar-037* и *mar-033*.

Таблица 1. Изменение обхвата конечностей крыс после формирования формалинового отека через 24 часа после индукции воспаления

Table 1. Rat limb girth dynamics 24 h since inflammation induction in formalin

Группа животных	Обхват конечности, см		Разность, δ	
	левой	правой	см	%
Интактная	$a = 2,97; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,072; V = 2,54$	$a = 2,96; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,48$	-	-
Контрольная (формалиновый отек)	$a = 2,91; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,54$	$a = 4,20; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 1,94$	1,29	44,3
Препараты сравнения				
Индометацин	$a = 3,19; \sigma^2 = 0,021; \sigma = 0,145; V = 4,54$	$a = 3,93; \sigma^2 = 0,013; \sigma = 0,116; V = 2,95$	0,74	23,2
Диклофенак	$a = 3,2; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 2,55$	$a = 3,78; \sigma^2 = 0,062; \sigma = 0,249; V = 6,58$	0,58	18,1
Мелоксикам	$a = 3,01; \sigma^2 = 0,015; \sigma = 0,087; V = 3,54$	$a = 3,54; \sigma^2 = 0,056; \sigma = 0,237; V = 6,68$	0,53	17,6
Метамизол натрия	$a = 2,85; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,053; V = 1,85$	$a = 3,46; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,49$	0,61	21,4
Среднее значение			0,62	20,1
Исследуемые синтезированные соединения				
mar-035	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,81$	$a = 3,39; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,18$	0,53	18,5
mar-036	$a = 2,80; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 2,92$	$a = 3,38; \sigma^2 = 0,004; \sigma = 0,063; V = 1,87$	0,58	20,7
mar-075	$a = 2,82; \sigma^2 = 0,006; \sigma = 0,079; V = 2,80$	$a = 3,21; \sigma^2 = 0,008; \sigma = 0,088; V = 2,73$	0,39	13,8
mar-033	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,069; V = 2,46$	$a = 3,03; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,067; V = 2,23$	0,19	6,70
mar-014	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,81$	$a = 3,06; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,69$	0,20	7,00
mar-037	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,070; V = 2,46$	$a = 2,87; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,068; V = 2,35$	0,03	1,00
mar-040	$a = 2,79; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,64$	$a = 2,81; \sigma^2 = 0,008; \sigma = 0,088; V = 3,12$	0,02	0,70
Среднее значение			0,28	4,20

У крыс этой опытной группы боль при надавливании корнцангом на поверхность инъецированной лапки отсутствует.

Так, введенные внутриастрально в дозе 5 мг/кг веса лабораторного животного 1,4-дигидропиридины с лабораторными шифрами *mar-014* и *mar-033* за 1,5 часа до субплантарного введения формалина показали антиэкссудативные свойства, меньшую разницу в обхвате конечностей крыс опытных групп до 6,7–7% через сутки после смоделированного воспаления. Через двое суток наблюдения эта разность уменьшается до 4,2–5,6%. При сравнении этих значений с зарегистрированными показателями в группах сравнения видно, что синтезированные образцы в 2,7 раза эффективнее диклофенака натрия и мелоксикама по противовоспалительной активности в течение первых 24 часов наблюдений.

Для животных из опытной группы, которые получали образец под лабораторным шифром

mar-037, производный 1,4-дигидропиридина, который содержит в своей структуре фрагмент анестезина, за 1,5 часа до введения раствора формалина, характерно практически полное отсутствие признаков отека на правой конечности. В таблице 1 указано, что через 24 часа после индукции воспаления в этой опытной группе разность в обхвате конечностей составила около процента. При сравнении полученных данных с показателями, зарегистрированными в референтных группах, выявлено, что *mar-037* эффективнее по противовоспалительной активности в сравнении с другими используемыми препаратами в 17–23 раза.

Образец с шифром *mar-040* показал наилучший результат в наших исследованиях. Его введение через желудочный зонд однократно привело к отсутствию проявлений формалинового отека, а разница в обхвате конечностей составила 0,7%. При сравнении результатов с данными,

Таблица 2. Изменение обхвата конечностей крыс после формирования формалинового отека через 48 часов после индукции воспаления

Table 2. Rat limb girth dynamics 24 h since inflammation induction in formalin-induced oedema

Группа животных	Обхват конечности, см		Разность, δ	
	левой	правой	см	%
Интактная	$a = 2,97; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,072; V = 2,54$	$a = 2,96; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,48$	-	-
Контрольная (формалиновый отек)	$a = 2,91; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,54$	$a = 3,96; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,30$	1,05	36,1
Препараты сравнения				
Индометацин	$a = 3,19; \sigma^2 = 0,021; \sigma = 0,145; V = 4,54$	$a = 4,00; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 2,04$	0,81	25,4
Диклофенак	$a = 3,2; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 2,55$	$a = 3,67; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,067; V = 1,84$	0,47	14,7
Мелоксикам	$a = 3,01; \sigma^2 = 0,015; \sigma = 0,087; V = 3,54$	$a = 3,42; \sigma^2 = 0,004; \sigma = 0,063; V = 1,84$	0,41	13,6
Метамизол натрия	$a = 2,85; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,053; V = 1,85$	$a = 3,15; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,053; V = 1,67$	0,30	10,5
Среднее значение			0,50	16,1
Исследуемые синтезированные соединения				
mar-035	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,81$	$a = 3,44; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,50$	0,58	20,3
mar-036	$a = 2,80; \sigma^2 = 0,007; \sigma = 0,082; V = 2,92$	$a = 3,34; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,55$	0,54	19,3
mar-075	$a = 2,82; \sigma^2 = 0,006; \sigma = 0,079; V = 2,80$	$a = 2,94; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,76$	0,12	4,20
mar-033	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,069; V = 2,46$	$a = 2,96; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,74$	0,12	4,20
mar-014	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,003; \sigma = 0,052; V = 1,81$	$a = 3,02; \sigma^2 = 0,006; \sigma = 0,079; V = 2,61$	0,16	5,60
mar-037	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,070; V = 2,46$	$a = 2,93; \sigma^2 = 0,009; \sigma = 0,095; V = 3,24$	0,09	3,10
mar-040	$a = 2,79; \sigma^2 = 0,005; \sigma = 0,074; V = 2,64$	$a = 2,77; \sigma^2 = 0,002; \sigma = 0,048; V = 1,74$	0,02	0,72
Среднее значение			0,23	8,20



Рис. 3. Правая конечность крысы контрольной группы через 24 часа после субплантарного введения раствора формалина.

Fig. 3. Right limb of control rat 24 h since subplantar formalin injection.



Рис. 4. Левая конечность крысы контрольной группы через 24 часа после субплантарного введения раствора формалина.

Fig. 4. Left limb of control rat 24 h since subplantar formalin injection.

полученными нами у лабораторных животных 4 референтных групп, видно, что 1,4-дигидропиридин с шифром *mar-040* превосходит по противовоспалительной активности индометацин в 33 раза, метамизол натрия в 30 раз, диклофенак натрия в 26 раз, а мелоксикам в 25 раз.

Дополнительные результаты исследований

Поведенческая активность крыс всех опытных групп в динамике визуально не отличалась от крыс контрольной и референтных групп на протяжении 3 дней после эксперимента.

Нежелательные явления

В ходе экспериментальных исследований нежелательные явления зафиксированы не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследований

Максимально выраженной противовоспалительной активностью в дозе 5 мг/кг обладают четыре образца с лабораторными шифрами: *mar-040* (ethyl 4-({[5-циано-6-({[2-(дифениламино)-2-охоэтил]тио}-4-(2-фурил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил]карбонил]амино)бензоат), превосходящий индометацин в 33 раза, метамизол натрия в 30 раз, диклофенак натрия в 26 раз и мелоксикам в 25 раз; *mar-037* (ethyl 4-({[3-циано-5-({[4-(этоксикарбонил)фенил]амино} карбонил)-4-(2-фурил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил]тио]ацетил]амино} бензоат), превосходящий по противовоспалительной активности в 17–23 раза препараты-референты; *mar-014* (ethyl 4-({[5-циано-6-({[3,5-дихлорофенил]амино]-2-охоэтил]тио)-4-(2-фурил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-ил]карбонил]амино} бензоат) и *mar-033* (ethyl 2-({[3-циано-5-({[4-(этоксикарбонил)фенил]амино} карбонил)-4-(2-фурил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил]тио]ацетил]амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофенон-3-карбоксилат), которые в 2,7 раза эффективнее препаратов сравнения.

Исследуемые соединения (*mar-035* и *mar-036*) по показателям противовоспалительной активности аналогичны таким препаратам сравнения, как мелоксикам, диклофенак и метамизол натрия.

Ограничения исследований

К ограничениям проведенных исследований можно отнести отсутствие катамнестического наблюдения за животными свыше 21 суток, что не позволяет судить о наличии каких-либо отдаленных эффектов применения синтезиро-

ванных веществ. Поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

Обсуждение основного результата исследований

В ходе исследований установлено, что основными для синтезированных образцов потенциальными биологическими мишенями являются: циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, аденозиновые рецепторы, фосфолипаза A2, а также гистаминовые и каннабиоидные H3-рецепторы.

1,4-дигидропиридины с лабораторными шифрами *mar-040*, *mar-014*, *mar-075* и *mar-035*, сходные по химическому строению с анестезином, с высокой вероятностью воздействуют на арахидонат-5-липоксигеназу, κ -опиоидные рецепторы и циклооксигеназу-2. Кроме того, выявлена возможность их влияния на CB1-каннабиоидные рецепторы, что потенциально повысит вероятность устранения болевых ощущений. Также в спектре биомишеней рассматриваемых образцов есть коагуляционный фактор X и, как следствие, потенциальная антикоагулянтная активность. Всем этим соединениям также может быть присуща гипотензивная активность вследствие способности связываться с ангиотензин-2-рецепторами типов 1 A, 1 B и альфа1-адренорецепторами.

Соединение с лабораторным шифром *mar-033* по результатам проведенного виртуального биоскрининга может воздействовать на M-холинорецепторы, глутаматные NMDA рецепторы, арахидонат-5-липоксигеназу, фосфолипазу A2, а также на CB1-и CB2-каннабиоидные рецепторы.

Препарат с шифром *mar-036* способен воздействовать на δ -, μ - и κ -опиоидные рецепторы, а также на фосфолипазу A2.

Образец с лабораторным шифром *mar-037* с высокой степенью вероятности способен связываться с аденозиновыми рецепторами A2 и A1. Важными свойствами потенциального противовоспалительного средства этот образец может обладать вследствие воздействия на такие биомишени, как циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, фосфолипаза A2 и CB2-каннабиоидные рецепторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе скрининговых исследований, проведенных *in vivo* для семи новых серосодержащих 1,4-дигидропиридинов, установлено наличие максимально выраженной противовоспалительной активности в дозе 5 мг/кг у четырех соединений: *mar-040* (ethyl 4-({[5-циано-6-({[2-(дифениламино)-2-охоэтил]тио}-4-(2-фурил)-2-метил-1,4-дигидропири-

in-3-yl]carbonyl]amino)benzoate), которое превосходит индометацин в 33 раза, метамизол натрия в 30 раз, диклофенак натрия в 26 раз и мелоксикам в 25 раз; *mar-037* (ethyl 4-(((3-сyано-5-((4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino) carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio)acetyl)amino] benzoate), превосходящее препараты-референты по противовоспалительной активности в 17–23 раза в динамике наблюдения; *mar-014* (ethyl 4-(((5-сyано-6-((2-((3,5-dichlorophenyl)amino)-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl]amino) benzoate и *mar-033* (ethyl 2-(((3-сyано-5-((4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino) carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio)acetyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiopepene-3-carboxylate) в 2,7 раза эффективнее препаратов сравнения.

Выявлено, что исследуемые образцы (*mar-035*, *mar-036*) по показателям противовоспалительной активности сходны с препаратами сравнения (мелоксикам, метамизол натрия и диклофенак). Для препаратов сравнения (мелоксикам, метамизол натрия и диклофенак) характерно относительно замедленное противовоспалительное действие в отношении темпоральной динамики воздействия. Препарат сравнения индометацин воздействует только в начальный период времени. Исследуемые частично гидрированные пиридины с шифрами *mar-040*, *mar-037*, *mar-033*

и *mar-014* отличаются хорошей динамикой воздействия в исследуемый промежуток времени. Определено, что исследуемый образец с лабораторным шифром *mar-075* по противовоспалительной активности аналогичен препаратам сравнения в первые сутки, однако в последующие 24 часа его действие интенсивнее, чем у препаратов сравнения.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено комиссией по биоэтике государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» (кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1 г. Луганск, Украина), протокол № 5 от 10.12.2020 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Committee for Bioethics of St. Luke Lugansk State Medical University (50-letiya Oborony Luganska kv., 1 G, Lugansk, Ukraine), Minutes No. 5 of 10.12.2020.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Л.И., Коваленко П.С. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли. *Современная ревматология*. 2016; 10(2): 50–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
2. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике (клинические рекомендации). Часть 1. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(4): 70–82. DOI: 10.17116/jnevro20151154170-82
3. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12): 94–99. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
4. Костина И.Н., Огнев М.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (нпвп) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование. *Проблемы стоматологии*. 2017; 13(2): 45–48. DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
5. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре Да Сильва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований. *Трудный пациент*. 2019; 17(10): 31–34. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10072
6. Larsen I.M., Drewes A.M., Olesen A.E. The Effect of a Combination of Diclofenac and Methadone Applied as Gel in a Human Experimental Pain Model — A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 123(2): 188–194. DOI: 10.1111/bcpt.12993
7. Schmidt M., Sørensen H.T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 2018; 362: k3426. DOI: 10.1136/bmj.k3426
8. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data. Brief.* 2016; 6: 668–673. DOI: 10.1016/j.dib.2015.12.055
9. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L., Marshall J., Hsu D.J., Howell M.D. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(12): 1803–1809. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-022OC
10. Sepehri S., Sanchez H.P., Fassihi A. Hantzsch-Type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: a review of their chemotherapeutic activities. *J.*

- Pharm. Pharm. Sci.* 2015; 18(1): 1–52. DOI: 10.18433/j3q01v
11. Khan M.M., Khan S., Saigal S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Advances. Royal Society of Chemistry (RSC)*. 2016; 6(48): 42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k
 12. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified Synthetic Pathway of 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. *Mini Rev. Med. Chem.* 2021; 21(2): 135–149. DOI: 10.2174/1389557520666200807130215
 13. Gouda M.A., Hussein B.H.M., Helal M.H., Salem M.A. A Review: Synthesis and Medicinal Importance of Nicotinonitriles and Their Analogous. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018; 55(7): 1524–1553. DOI: 10.1002/jhet.3188
 14. Shamroukh A., Kotb E., Anwar M., Sharaf M. A Review on The Chemistry of Nicotinonitriles and Their applications. *Egyptian Journal of Chemistry*. 2021; 64(8) : 33. DOI: 10.21608/ejchem.2021.64971.3392
 15. Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. Overview on the synthetic routes to nicotine nitriles. *Synthetic Communications*. 2018; 48(4); 345. DOI: 10.1080/00397911.2017.1394468
 16. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013; 4(9): 869–874. DOI: 10.1021/ml400226s
 17. Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51(8): 16–19. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
 18. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of anaesthetic activity of tetrahydropyrido [2,1-B] [1,3,5] thiazine derivatives. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
 19. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(3): 21–28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
 20. Li X.D., Liu L., Cheng L. Identification of thienopyridine carboxamides as selective binders of HIV-1 trans Activation Response (TAR) and Rev Response Element (RRE) RNAs. *Org. Biomol. Chem.* 2018; 16(47): 9191–9196. DOI: 10.1039/c8ob02753f
 21. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. Autotaxin inhibition: development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013; 21(17): 5548–5560. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
 22. Sanad S.M.H., Mekky A.E.M. Novel nicotinonitrile-coumarin hybrids as potential acetylcholinesterase inhibitors: design, synthesis, in vitro and in silico studies. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2020; 18(1): 213–224. DOI: 10.1007/s13738-020-02018-6
 23. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
 24. Bibik I.V., Bibik E.Y., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021; 9(2): 154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X
 25. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019; 65(6): 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

REFERENCES

1. Alekseeva L.I., Kovalenko P.S. Meloxicam in rheumatology practice: The history of its use in the therapy of pain. *Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10(2): 50–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
2. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». Part I. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015; 115(4): 70–82 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151154170-82
3. Dyadyk A.I., Kugler T.E. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12): 94–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
4. Kostina I.N., Ognev M.Yu. The use of nsaid of different chemical structure for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical study. *The Actual Problems in Dentistry*. 2017; 13(2): 45–48 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
5. Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokofieva E.B., Freire Da Silva T. Rational use of NSAIDS according to clinical guidelines and data from recent studies. *Trudnyi Patsient*. 2019; 17(10): 31–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10072
6. Larsen I.M., Drewes A.M., Olesen A.E. The Effect of a Combination of Diclofenac and Methadone Applied as Gel in a Human Experimental Pain Model — A Random-

- ized, Placebo-controlled Trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 123(2): 188–194. DOI: 10.1111/bcpt.12993
7. Schmidt M., Sørensen H.T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ.* 2018; 362: k3426. DOI: 10.1136/bmj.k3426
 8. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data. Brief.* 2016; 6: 668–673. DOI: 10.1016/j.dib.2015.12.055
 9. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L., Marshall J., Hsu D.J., Howell M.D. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(12): 1803–1809. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-022OC
 10. Sepehri S., Sanchez H.P., Fassihi A. Hantzsch-Type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: a review of their chemotherapeutic activities. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015; 18(1): 1–52. DOI: 10.18433/j3q01v
 11. Khan M.M., Khan S., Saigal S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. RSC Advances [Internet]. *Royal Society of Chemistry (RSC).* 2016; 6(48): 42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k
 12. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified Synthetic Pathway of 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. *Mini Rev. Med. Chem.* 2021; 21(2): 135–149. DOI: 10.2174/1389557520666200807130215
 13. Gouda M.A., Hussein B.H.M., Helal M.H., Salem M.A. A Review: Synthesis and Medicinal Importance of Nicotinonitriles and Their Analogous. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 2018; 55(7): 1524–1553. DOI: 10.1002/jhet.3188
 14. Shamroukh A., Kotb E., Anwar M., Sharaf M. A Review on The Chemistry of Nicotinonitriles and Their applications. *Egyptian Journal of Chemistry.* 2021; 64(8) : 33. DOI: 10.21608/ejchem.2021.64971.3392
 15. Salem M.A., Helal M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. Overview on the synthetic routes to nicotine nitriles. *Synthetic Communications.* 2018; 48(4); 345. DOI: 10.1080/00397911.2017.1394468
 16. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Pal'yulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013; 4(9): 869–874. DOI: 10.1021/ml400226s
 17. Bibik E.Y., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Dotsenko V.V. Search for anti-inflammatory agents in the tetrahydropyrido[2,1-B][1,3,5]-thiadiazine series. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2017; 51(8): 648–651. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
 18. Bibik E.Yu.1, Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-B] [1,3,5] thiadiazine derivatives. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 2017; 3(4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
 19. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b] [1,3,5] thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; 18(3): 21–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
 20. Li X.D., Liu L., Cheng L. Identification of thienopyridine carboxamides as selective binders of HIV-1 trans Activation Response (TAR) and Rev Response Element (RRE) RNAs. *Org. Biomol. Chem.* 2018; 16(47): 9191–9196. DOI: 10.1039/c8ob02753f
 21. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. Autotaxin inhibition: development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013; 21(17): 5548–5560. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
 22. Sanad S.M.H., Mekky A.E.M. Novel nicotinonitrile-coumarin hybrids as potential acetylcholinesterase inhibitors: design, synthesis, in vitro and in silico studies. *Journal of the Iranian Chemical Society.* 2020; 18(1): 213–224. DOI: 10.1007/s13738-020-02018-6
 23. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics.* 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
 24. Bibik I.V., Bibik E.Y., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry.* 2021; 9(2): 154–166. DOI: 10.1134/S107036322102002X
 25. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social aspects of population health.* 2019; 65(6): 10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

ВКЛАД АВТОРОВ

Бибик Е.Ю.

Разработка концепции — планирование исследований; формирование и выдвижение идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — составление и оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление биоматериала, лабораторных образцов для анализа.

Кривоколыско Д.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — дополнение и оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Батищева Г.А.

Разработка концепции — планирование исследований; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — критический анализ и пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — дополнение и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Самокиш А.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — дополнение и оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Венидиктова Ю.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — дополнение и оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Мязина А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — дополнение и оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Панков А.А.

Разработка концепции — структурирование экспериментов; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — обработка, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка, визуализация и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Фролов К.А.

Разработка концепции — планирование исследований; формирование и выдвижение идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — синтез исследуемых химических соединений, реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — составление и оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление исследуемых химических соединений для экспериментов.

Доценко В.В.

Разработка концепции — планирование исследований; формирование и выдвижение идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — синтез исследуемых химических соединений, реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — составление и оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление исследуемых химических соединений для экспериментов.

Кривоколыско С.Г.

Разработка концепции — планирование исследований; формирование и выдвижение идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — синтез исследуемых химических соединений, реализация экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретация полученных данных и фактов.

Подготовка и редактирование текста — составление и оформление черновика рукописи, его критический анализ и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — обработка и представление данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность и последовательность всех частей статьи и ее окончательный вариант, общее руководство.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление исследуемых химических соединений для экспериментов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Bibik E.Yu.

Conceptualisation — research planning; concept generation and statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting and design of the manuscript, its critical analysis and revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of biomaterial, laboratory samples for analyses.

Krivokolysko D.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — development and design of the manuscript draft, its critical analysis and revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Batishcheva G.A.

Conceptualisation — research planning; development of key goals and objectives.

Conducting research — data and evidence analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical analysis and revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — supplementation and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Samokish A.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — development and design of the manuscript draft, its critical analysis and revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Venidiktova Yu.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — development and design of the manuscript draft, its critical analysis and revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Myazina A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — development and design of the manuscript draft, its critical analysis and revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Pankov A.A.

Conceptualisation — experimental layout; development of key goals and objectives.

Conducting research — data and evidence processing, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — design of the manuscript draft, its critical analysis and revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing, visualisation and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Frolov K.A.

Conceptualisation — research planning; concept generation and statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — chemical synthesis, experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting and design of the manuscript, its critical analysis and revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of chemicals for experiment.

Dotsenko V.V.

Conceptualisation — research planning; concept generation and statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — chemical synthesis, experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting and design of the manuscript, its critical analysis and revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of chemicals for experiment.

Krivokolysko S.G.

Conceptualisation — research planning; concept generation and statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — chemical synthesis, experimental implementation, data and evidence collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting and design of the manuscript, its critical analysis and revision with a val-

uable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work — processing and presentation of data.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity and consistency of all parts of the article and its final version, general advisory.

Resource support of research — provision of chemicals for experiment.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бибик Елена Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0001-7470-608X>

Кривоколыско Дмитрий Сергеевич — соискатель кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-9394-8524>

Батищева Галина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Самокиш Анна Александровна — студентка 5-го курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0001-9285-3681>

Венидиктова Юлия Сергеевна — студентка 5-го курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-6649-511X>

Мязина Анна Вадимовна — соискатель кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>

Elena Yu. Bibik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7470-608X>

Dmitrij S. Krivokolysko — Degree Candidate, Chair of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9394-8524>

Galina A. Batishcheva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Clinical Pharmacology, Burdenko Voronezh State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Anna A. Samokish — Graduate Student (5th year, general medicine), Faculty of Medicine, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9285-3681>

Yuliya S. Venidiktova — Graduate Student (5th year, general medicine), Faculty of Medicine, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6649-511X>

Anna V. Myazina — Degree Candidate, Chair of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>

Панков Андрей Александрович* — доктор технических наук, профессор кафедры транспортных технологий государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Контактная информация: e-mail: app.post@rambler.ru; тел.: +38-072-186-74-60;

кв. Молодежный, д. 20а, г. Луганск, 91034, Украина.

Фролов Константин Александрович — доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии фармакологии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; главный инженер научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Доценко Виктор Викторович — доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет»; ведущий научный сотрудник НИЛ «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич — доктор химических наук, профессор, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; научный руководитель научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской народной республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Andrej A. Pankov* — Dr. Sci. (Tech.), Prof., Chair of Transport Technologies, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Contact information: e-mail: app.post@rambler.ru; tel: +38-072-186-74-60;

Molodezhnyy kv., 20-a, Lugansk, 91034, Ukraine.

Konstantin A. Frolov — Assoc. Prof., Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luke Lugansk State Medical University; Chief Engineer, Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Viktor V. Dotsenko — Dr. Sci. (Chem.), Prof., Chair of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University; Leading Researcher, Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Sergej G. Krivokolysko — Dr. Sci. (Chem.), Prof., Senior Researcher, Head of the Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luke Lugansk State Medical University; Scientific Advisor, Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author