

УДК 547.461.3:547.825
 © Коллектив авторов, 2023

И.В. Бибик¹, А.А. Изосимов², К.А. Фролов^{1,3},
 В.В. Доценко^{3,4}, С.Г. Кривокольско^{1,3}, Е.Ю. Бибик^{1,5}

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ
 НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
 3-АМИНОТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ
 С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

¹*ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет
 имени Святителя Луки», г. Луганск*

²*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет
 Минздрава России, г. Уфа*

³*НИЛ «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет
 имени Владимира Даля», г. Луганск*

⁴*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», г. Краснодар*

⁵*ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
 исследовательский университет», г. Белгород*

Новые соединения из группы производных цианотиоацетамида представляют особый интерес для ученых фармацевтического и медицинского профилей. Ранее нами установлено, что отдельные производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов обладают выраженной антиэксудативной активностью с анальгетическими свойствами.

Цель исследования. Изучение острой пероральной токсичности новых синтезированных нами наиболее перспективных в плане создания анальгетиков конденсированных производных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов.

Материал и методы. Исследование проводилось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test №423:2001, IDT) на 60 белых лабораторных крысах-самках массой 180-220 г. Соединения в виде водной суспензии вводили однократно внутrigелудочно в дозах 5, 50, 300 и 2000 мг/кг.

Результаты. За весь период наблюдения ни одного случая гибели крыс опытных групп не было зарегистрировано ни в одной из указанных дозировок. Нулевая летальность крыс, получавших новые производные 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 в дозе 2000 мг/кг, позволила отнести их к 5 классу токсичности. Средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов группы испытуемых животных (LD₅₀) новых производных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов находится в пределах >5000 мг/кг.

Заключение. Четыре исследуемых производных новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-б]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты с лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383, относятся при пероральном введении к 5-му классу токсичности (малотоксичные соединения).

Ключевые слова: конденсированные тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины, острые пероральные токсичность, крысы, анальгетическая активность.

I.V. Bibik, A.A. Izosimov, K.A. Frolov,

V.V. Dotsenko, S.G. Krivokolysko, E.Yu. Bibik

INVESTIGATION OF ACUTE ORAL TOXICITY

**OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-B]PYRIDINES
 AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES WITH POTENTIAL ANALGESIC ACTIVITY**

New compounds from cyanothioacetamide derivatives are of particular interest to pharmaceutical and medical scientists. We have previously established that certain derivatives of fused 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines have pronounced antiexudative activity with analgesic properties.

Purpose of research. The study of acute oral toxicity of new condensed derivatives of thienopyridine and 1,4-dihydropyridine synthesized by us, the most promising in terms of creating analgesics.

Material and methods. The study was conducted in accordance with the Interstate Standard GOST 32644-2014 (OECD, Test No. 423:2001, IDT) on 60 white laboratory female rats weighing 180-220 g. Compounds in the form of an aqueous suspension were administered once intragastrically at doses of 5, 50, 300, and 2000 mg/kg.

Results. For the entire period of observation, not a single case of death of rats of the experimental groups was registered in any of the indicated dosages. Zero lethality of rats treated with new derivatives of 3-aminothieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydropyridine with laboratory codes AZ023, AZ331, AZ420 and AZ383 at a dose of 2000 mg/kg allowed them to be assigned to the 5th toxicity class. LD₅₀ for new derivatives of thienopyridine and 1,4-dihydropyridine is >5000 mg/kg.

Conclusion. Four studied derivatives of new heterocyclic compounds containing 3-aminothieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydropyridine fragments with AZ023, AZ331, AZ420 and AZ383 laboratory codes belong to the 5th toxicity class (low toxicity compounds).

Key words: condensed thienopyridines, 1,4-dihydropyridines, acute oral toxicity, rats, analgesic activity.

Проблема эффективности и безопасности использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в клинической практике

на сегодняшний день является насущной. Данные эпидемиологических исследований последнего десятилетия свидетельствуют о том,

что на всех континентах более 30 миллионов человек принимают нестероидные противовоспалительные средства постоянно для устранения проявлений болевого, лихорадочного и воспалительного синдромов [1,2].

Актуальность данного исследования связана с большим количеством побочных эффектов, вызванных применением противовоспалительных средств. Наиболее известными побочными эффектами препаратов из группы НПВС являются эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки пищеварительного тракта, возникновение тубулоинтерстициального нефрита, гепатотоксические реакции, усиление процессов деградации суставного хряща, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и другие нарушения [3-5].

Особый интерес для исследователей представляют новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида [6-9]. По данным единичных публикаций некоторым из них присуща высокая противовирусная активность, в частности в отношении вирусов клещевого энцефалита и Повассан [10]. Также некоторые соединения такой химической структуры проявляют выраженные противовоспалительные и аналгетические свойства и оказывают адаптогенное действие [11,12,13,14]. Отдельным из них присуща умеренная противовирусная активность [15]. Есть мнение о том, что такие соединения в перспективе могут быть использованы в ревматологической и неврологической практиках в качестве ингибитора аутотаксина и ингибитора образования бета-амилоидного пептида [16].

Синтезированные нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля 340 новых производных цианотиоацетамида были подвергнуты виртуальному биоскринингу с применением программного комплекса Swisstargetprediction [17]. В результате отобраны десять новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-b]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты, наиболее перспективных с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого синдрома. Это образцы с лабораторными шифрами AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ420, AZ383, AZ729, AU04271 и AU04288. Биомишенями для них по результатам виртуального биоскрининга являются арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, простаноидные, соматостатиновые, аденоzinовые и каннабиноидные рецепторы.

В процессе исследований болеутоляющей и антиэксудативной активности этих новых гетероциклических соединений в ряде классических фармакологических тестов на белых лабораторных крысах выявлены ранее неизвестные вещества-лидеры, превосходящие по эффективности нимесулид, метамизол натрия, кислоту ацетилсалициловую и индометацин [18,19]. Это четыре соединения с лабораторными шифрами: AZ023 (3-амино-4-(5 - метил - 2 - фурил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-b]хинолин-2-yl](фенил) метанон); AZ331 (5-циано-4-(2-фурил)-N-(2- метоксифенил)-6-((2 - (4 - метоксифенил) - 2 - оксоэтил)тио)-2-метил - 1,4 - дигидропиридин - 3 - карбоксомид), AZ420 (5 - циано - 4 - (2-фурил)-N-(2-метокси-фенил) -6-((2-[3- метоксифенил] амино]-2-оксиэтил)тио) - 2-метил-1,4-дигидро-пиридин-3-карбоксомид) и AZ383 (3-амино-4-(5-метил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-b]хинолин-2-фурил) (фенилметанон).

Цель исследований - изучение острой пероральной токсичности новых наиболее перспективных для создания анальгетиков конденсированных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина.

Материал и методы

Для исследований *in vivo* были отобраны ранее неизвестные конденсированные производные тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина под лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383, синтезированные на базе НИЛ «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля, структурные формулы которых приведены на рис.1.

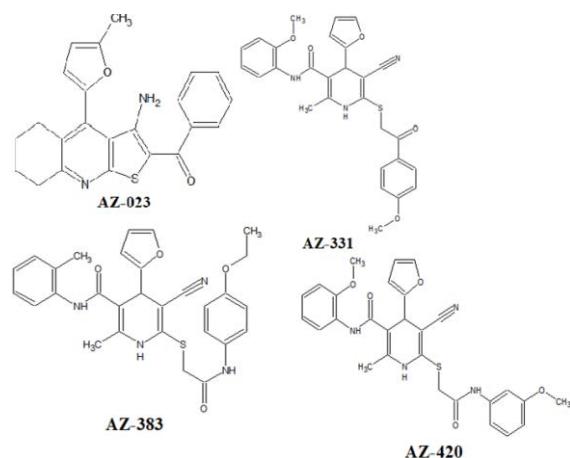


Рис. 1. Структурные формулы соединений конденсированных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина, отобранных для оценки острой пероральной токсичности *in vivo*

Определение острой пероральной токсичности проводилось в соответствии с Международным стандартом ГОСТ 32644-

2014 (OECD, Test №423:2001, IDT) [20] на 60 белых лабораторных крысах-самках (именно крысы женского пола рекомендуются для определения исследования по требованиям стандарта) массой 180-220 г в фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Животные произвольно были распределены на контрольную группу и 4 опытные группы по числу исследуемых новых дериватов конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов. Соединения в виде водной взвеси вводили однократно внутривенно в дозах 5, 50, 300 и 2000 мг/кг согласно схеме (рис. 2). Крысы контрольной группы получали эквиобъемное количество дистиллированной воды.

При изучении острой пероральной токсичности клиническое наблюдение за каждым животным проводили в течение первых суток после введения препарата и ежедневно в течение последующих 14 дней. Фиксировали и отражали в первичной документации общее состояние животных, показатель летальности и особенности их поведения. При этом рас-

сматривались следующие качественные признаки их состояния и поведения: интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координация движений, тонус скелетных мышц, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частота и глубина дыхательных движений, состояние шерстяного покрова, органов чувств, положение хвоста и конечностей, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи. В качестве характерного количественного признака состояния животных принята температура тела при максимальных дозах исследуемых соединений. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость [21]. Статистическую значимость отличий рассчитывали по T(W)-критерию Уилкоксона [22].

Результаты и обсуждение

Установлено, что по количественному признаку температуры тела крыс отличий не наблюдается (табл.1).

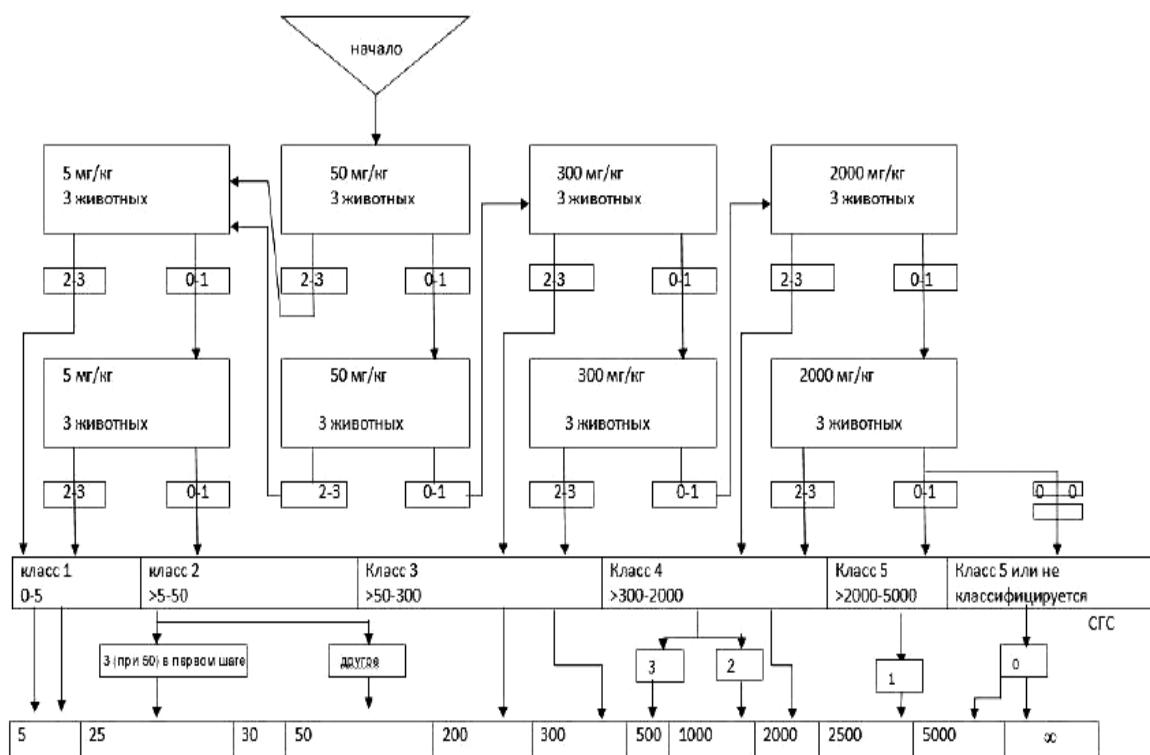


Рис. 2. Схема введения ранне неизученных производных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов, начиная с дозировки 50 мг/кг

Таблица 1

Первый шаг в подсчете T(W)-критерия (значение температуры тела крыс) – вычитание каждого индивидуального значения «до» из значения «после»

Группа	До измерения, $t_{до}, ^\circ\text{C}$	После измерения, $t_{после}, ^\circ\text{C}$	Разность ($t_{до} - t_{после}$), $^\circ\text{C}$	Абсолютное значение разности
Контрольная	36,8	36,9	0,1	0,1
AZ-023, 2000 мг/кг	36,8	36,9	0,1	0,1
AZ-331, 2000 мг/кг	36,7	36,5	-0,2	0,2
AZ-383, 2000 мг/кг	37,0	36,8	-0,2	0,2
AZ-420, 2000 мг/кг	36,7	37,0	0,3	0,3

Далее о токсическом действии соединений судили по общему состоянию животных и их выживаемости. Как видно из приведенных в табл. 2 данных, на протяжении всего периода наблюдений нами не зарегистрировано ни одного случая гибели животных опытных групп, получавших изучаемые образцы дериватов цианотиоацетамида. Увеличение концентрации вводимых внутрижелудочно в организм животных опытных групп ранее неизвестных соединений с лабораторными шифрами AZ-023, AZ-331, AZ-383, AZ-420 из ряда производных цианотиоацетамида не стало причиной летального исхода ни одного животного.

В течение первого часа после введения исследуемых соединений крысы проявляли интерес к воде и корму. Их поведенческая активность, реакции на звуковые и световые раздражители соответствовали таковым у крыс контрольной группы. Ни одно из животных не принимало бокового положения в течение первых трех часов после перорального введения соединений зондирования. Нулевая летальность крыс, получавших новые производные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 в дозе 2000

мг/кг, позволила отнести их к 5-му классу токсичности по классификации OCED.

Схема введения исследуемых соединений, приведенная на рис.2, согласно используемого стандарта указывает на то, что LD₅₀ для новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 составляет более 5000 мг/кг.

На протяжении вторых – пятых суток все животные контрольной и опытных групп после внутрижелудочного введения производных были активны, у них сохранялся аппетит и потребность в воде. За весь период эксперимента масса тела крыс опытных и контрольной групп не имела достоверно значимых отличий.

Видимых признаков нарушения координации движений, заторможенности, интоксикации у крыс, получавших производные конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов, нами также не было обнаружено. Ввиду отсутствия у лабораторных животных каких-либо нежелательных реакций, увеличение дозировки свыше 2000 мг/кг с целью оценки острой пероральной токсичности согласно методическим рекомендациям нецелесообразно.

Таблица 2

Данные, характеризующие токсичность конденсированных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина в острых опытах на лабораторных животных (препараты введены крысам внутрижелудочно)					
Группа животных	Доза, мг/кг	Число животных			Летальность, %
		общее	погибшие	выжившие	
Контрольная	0	3	0	3	0
1-ая опытная группа лабораторных животных					
AZ-023	5	3	0	3	0
AZ-023	50	3	0	3	0
AZ-023	300	3	0	3	0
AZ-023	2000	3	0	3	0
2-ая опытная группа лабораторных животных					
AZ-331	5	3	0	3	0
AZ-331	50	3	0	3	0
AZ-331	300	3	0	3	0
AZ-331	2000	3	0	3	0
3-я опытная группа лабораторных животных					
AZ-383	5	3	0	3	0
AZ-383	50	3	0	3	0
AZ-383	300	3	0	3	0
AZ-383	2000	3	0	3	0
4-я опытная группа лабораторных животных					
AZ-420	5	3	0	3	0
AZ-420	50	3	0	3	0
AZ-420	300	3	0	3	0
AZ-420	2000	3	0	3	0

Таким образом, учитывая алгоритм определения класса токсичности и среднелетальной дозы новых гетероциклических соединений, приведенный в Межгосударственном стандарте ГОСТ 32644-2014 и на рис. 2, можно сделать вывод о том, что исследуемые синтезированные нами ранее неизвестные конденсированные производные тиенопири-

дина и 1,4-дигидропиридина под лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 относятся к 5-му классу токсичности.

Заключение

Четыре исследуемых производных новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты с лабо-

раторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 при пероральном введении крысам-самкам относятся к 5-му классу токсичности (малотоксичные соединения, LD₅₀ ≥ 5000 мг/кг).

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

Сведения об авторах статьи:

Бибик Игорь Валерьевич – к.м.н., ассистент кафедры хирургической стоматологии ГУ ЛНР ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Адрес: 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г. Е-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru.

Изосимов Артем Александрович – к.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Е-mail: artem-is-ufa@rambler.ru.

Фролов Константин Александрович – к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России; главный инженер научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля. Адрес: 91034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20-А, корп. 7. Е-mail: ka.frolov@inbox.ru.

Доценко Виктор Викторович – д.х.н., доцент, зав. кафедрой органической химии и технологий ФГБОУ ВО «КубГУ», ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля. Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149. Е-mail: victor_dotsenko@mail.ru.

Кривокольско Сергей Геннадиевич – д.х.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России; зав. научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля. Адрес: 91034, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г. Е-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru.

Бибик Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Адрес: 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г. Е-mail: helen_bibik@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Л.И. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли / Л.И. Алексеева, П.С. Коваленко // Современная ревматология. – 2016. – №10(2). – С.50-55. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
2. Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / А.Г. Вознесенский. – Ставрополь, Изд-во: Ставропольский ГМУ. – 2010. – 110 с.
3. Дядык, А.И. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов / А.И. Дядык, Т.Е. Куглер // Consilium Medicum. – 2017. – №19(12). – С. 94-99. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
4. Костина, И.Н. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование / И.Н. Костина, М.Ю. Огнев // Проблемы стоматологии. – 2017. – №13(2). – С.45-48. DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
5. Максимов, М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов / М.Л. Максимов // Русский медицинский журнал. – 2014. – №28. – С.2015.
6. Бибик, И.В. Изучение антипиретической активности тетрагидропиридинов и гексагидрохинолинов, производных цианотиопамида / И.В. Бибик [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – №4(64). – С. 51-55.
7. Допенко, В.В. Новые возможности реакций Манннхса в синтезе S,Se,N-содержащих гетероциклов / В.В. Доценко [и др.] // Известия академии наук, Серия химическая. – 2019. – №4. – С.691-707. DOI: 10.1007/s11172-019-2476-5.
8. Дяченко, В.Д. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями / В.Д. Дяченко, И.В. Дяченко, В.Г. Ненайденко // Успехи химии. – 2018. – №87(1). – С.1-27. DOI 10.1070/RCR4760.
9. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines / M.M. Khan [et al.] // RSC Advances. Royal Society of Chemistry (RSC). – 2016. – Vol.6(48). – P.42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k
10. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening / D.I. Osolodkin [et al.] // S. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol.4(9). – P. 869-874. DOI: 10.1021/ml400226s.
11. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридио[2,1-b][1,3,5]тиадиазина /Е.Ю. Бибик [и др.]// Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – №51(8). – С.16-19. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1.
12. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydropyridononitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity / D.S. Krivokolysko [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2021. – Vol.91(9). – P.1646-1660. DOI 10.1134/S1070363221090073
13. New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies / D.S. Krivokolysko [et al.] // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2022. – Vol.48(3). – P.628-635. DOI: 10.1134/S1068162022030104
14. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридио[2,1-b][1,3,5]тиадиазина /Е.Ю. Бибик [и др.] // Бюллетень сибирской медицины.- 2019. – №18(3). – С.21-28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
15. Li, X. D. Identification of thienopyridine carboxamides as selective binders of HIV-1 trans Activation Response (TAR) and Rev Response Element (RRE) RNAs / X. D. Li, L. Liu, L. Cheng //Organic & biomolecular chemistry. – 2018; Vol.16(47).-P. 9191-9196. DOI 10.1039/C8OB02753F
16. Autotaxin Inhibition: Development and Application of Computationa Tools to Identify Site-Selective Lead Compounds / D.D. Norman [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2013.-Vol.21(17).-P.5548-5560. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
17. Gfeller, D. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules / D. Gfeller, O. Michelin, V. Zoite // Bioinformatics. – 2013. – Vol.29(23). – P.3073-3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
18. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives / I.V. Bibik [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2021/ – Vol.9(2). – P.154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X
19. Бибик, И.В. Болеутоляющая активность новых дериватов 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов / И.В. Бибик // Сборник статей XLIX международной научно-практической конференции «Advances in Science and Technology». – М.: Изд-во: Научно-издательский центр « Актуальность. РФ». – 2022. – С.32-34.
20. ГОСТ 32644-2014 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности. – М.: ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 2015. – 12 с.
21. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: обработка экспериментальных данных. СПб.: НОТ, 2015. – 614 с.
22. Наркевич, А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – №65(6). – С. 10-15. 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 pain therapy. Modern rheumatology. 2016;10(2):50-55. (In Russ). DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
2. Voznesenskij, A.G. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 2010: 110. (In Russ)

3. Dyadyk, A.I., Kugler T.E. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum.* 2017;19(12):94-99 (In Russ). DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
4. Kostina I.N., Ognev M.Yu. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of different chemical structures for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical trial. *Problems of dentistry.* 2017;13(2):45-48 (In Russ). DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
5. Maksimov, M.L. Aktual'nye voprosy effektivnosti i bezopasnosti sovremennoy nesteroidnyy protivovospalitel'nyy preparatov (Topical issues of efficacy and safety of modern nonsteroidal anti-inflammatory drugs). *Russkij med. ZHurnal.* 2014;28:2015. (in Russ.)
6. Bibik I.V., Bibik E.YU., Demenko A.V., Frolov K.A., Docenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of antipyretic activity of tetrahydro-pyridones and hexahydroquinolines, derivatives of α -cyanothioacetamide. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2019;4(64):51-55. DOI 10.24411/2220-7880-2019-10036. (in Russ.)
7. Docenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Hrustaleva A.N., Bibik E.YU., Krivokolysko S.G. New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N-, and Se,N-heterocycles. *Izvestiya akademii nauk, Seriya himicheskaya.* 2019;4:691-707. DOI 10.1007/s11172-019-2476-5. (in Russ.)
8. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Cianotioacetamid - polifunktional'nyj reagent s bol'shimi sinteticheskimi vozmozhnostyami (Cyanothioacetamide - a multifunctional reagent with great synthetic capabilities). *Uspekhi himii.* 2018;87(1):1-27. DOI 10.1070/RCR4760. (in Russ.)
9. Khan M.M. [et al.] Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Advances.* Royal Society of Chemistry (RSC). 2016;6(48):42045-42061. (in Engl) DOI: 10.1039/c6ra06767k
10. Osolodkin D.I. [et al.] Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening. *S. Med. Chem. Lett.* 2013;4(9): 869-874. (in Engl) DOI: 10.1021/ml400226s
11. Bibik E.Yu. Search for drugs with anti-inflammatory activity among tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Chemical and Pharmacological Journal.* 2017;51(8):16-19. (In Russ). DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
12. Krivokolysko D.S. [et al.] New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydropyridononitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry.* 2021;91(9):1646 - 1660. (in Engl) DOI 10.1134/S1070363221090073
13. Krivokolysko D.S. [et al.] New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2022;48(3):628-635. (in Engl) DOI: 10.1134/S1068162022030104
14. Bibik E.Yu. Study of the adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(3): 21-28. (In Russ). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
15. 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. *Organic & biomolecular chemistry.* 2018; 16(47):9191-9196. (in Engl) DOI 10.1039/C8OB02753F
16. Norman D.D. [et al.] Autotaxin Inhibition: Development and Application of Computational Tools to Identify Site-Selective Lead Compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013;21(17):5548-5560. (in Engl) DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
17. Gfeller D., Michelin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics.* 2013;29(23):3073-3079. (in Engl) DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
18. Bibik I.V. [et al.] Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry.* 2021;9(2):154-166. (in Engl) DOI: 10.1134/S107036322102002X
19. Bibik I.V. Boleutolayushaia aktivnost novih derivatov 3-aminothieno[2,3-b]piridinov (Analgesic activity of new derivatives of 3-aminothieno[2,3-b]pyridines). *Sbornik statey XLIX mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferencii «Advances in Science and Technology».* Moskwa,2022:32-34(in Russ.)
20. GOST 32644-2014 Metody ispytanija po vozdejstviju himicheskoy produkciu na organizm cheloveka. Ostraja peroral'naja toksichnost' – metod opredelenija klassa ostroj toksichnosti (Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity – a method for determining the acute toxicity class). Moskwa: FGUP «STANDARDINFORM», 2015:12. (in Russ.)
21. Agayanc, I.M. Azi statistiki b mire himi: Obrabotka experimentalnih dannih. St. Petersburg:NOT,2015:614.
22. Narkevich, A.N., Vinogradov, K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. Social aspects of public health. 2019; 65(6): 10. (In Russ). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

УДК 615.256.55:632.938-026.86
© Коллектив авторов, 2023

Р.М. Катаева^{1,2}, В.Н. Перфилова¹, В.А. Катаев², Г.М. Латыпова²,
А.А. Федотова², Э.Ф. Аглединов³, З.Б. Сакипова⁴, А.К. Башкаева⁴,
Г.Т. Жумашова⁴, Г.М. Саякова⁴, А.Ж. Масакбаев⁴, А.С. Кожамжарова⁴

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Волгоград

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., рп. Кольцово

⁴HAO «Казахский Национальный медицинский университет

имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

Для системного анализа анти – или прооксидантных свойств 11-дезоксимизоростола (11-ДМП) исследуемое соединение ежедневно вводили *in vivo* внутривенно в 3-х дозах с последующей оценкой уровней продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в головном мозге. В ходе экспериментальных исследований установлено, что в гомогенатах клеток головного мозга наблюдались: активация каталазы на определяемых сроках введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, умеренное увеличение металлокаталлизируемой окислительной модификации белков (ОМБ) на 3-и и 7-е сутки введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, повышение емкости липофильной антиоксидантной защиты,