

Изучение антиэкссудативной активности новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели «острый формалиновый отек»

А.В. Бочев¹, Е.Ю. Бибик¹, С.Г. Кривоколыско^{1,2}, К.А. Фролов^{1,2}

¹Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки
91045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г

²Луганский государственный университет имени Владимира Даля
91034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 7

Резюме

Воспалительный процесс сопровождается большей частью патологических состояний и требует фармакокоррекции. Несмотря на значительные достижения ученых в области медицины и фармакологии, существующие стероидные и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты обладают рядом нежелательных реакций. На сегодняшний день одним из наиболее актуальных направлений является поиск новых эффективных и безопасных средств, обладающих противовоспалительной активностью. Цель исследования – изучить антиэкссудативные свойства новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, в классическом тесте «острый формалиновый отек». **Материал и методы.** Исследование проводилось на 88 белых крысах массой 210–250 г. Эффективность соединений оценивали на модели острого формалинового отека, который вызывали субплантарным введением в правую заднюю конечность животных 0,1 мл 2%-го раствора формалина. Выраженность экссудации определяли онкометрически в сравнении с референтными препаратами – ибупрофеном, индометацином, мелоксикамом и метамизолом натрия. Исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции воспаления. **Результаты.** Выявлено, что отдельные соединения проявляют антиэкссудативную активность, более выраженную или схожую с активностью препаратов сравнения. Лабораторный образец с шифром mag-137 являлся образцом-лидером и превосходил препараты сравнения; через 24 ч после моделирования отека он превышал по антиэкссудативной эффективности ибупрофен (на 2,39 %), метамизол натрия (на 4,77 %) и имел схожий с активностью индометацина и мелоксикама противовоспалительный эффект. **Заключение.** Установлено, что вновь синтезированные лабораторные образцы 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, проявляют ярко выраженную антиэкссудативную активность и представляют интерес для дальнейших исследований как новый класс противовоспалительных средств.

Ключевые слова: формалиновый отек, производные цианотиоацетамида, 3-циано-1,4-дигидропиридины, антиэкссудативная активность, воспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Бочев А.В., e-mail: bochev.97@mail.ru

Для цитирования: Бочев А.В., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г., Фролов К.А. Изучение антиэкссудативной активности новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели «острый формалиновый отек». *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):188–196. doi: 10.18699/SSMJ20240118

Study of the anti-exudative activity of new 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanotioacetamide derivatives, on the model of acute formalin edema

A.V. Bochev¹, E.Yu. Bibik¹, S.G. Krivokolysko^{1,2}, K.A. Frolov^{1,2}

¹Lugansk State Medical University named after Saint Luka
91045, Lugansk, 50 Years of Lugansk Defense qtr., bldg. 1g

²Lugansk State University named after Vladimir Dahl
91034, Lugansk, Molodezhny qtr., 20a, bldg. 7

Abstract

The inflammatory process accompanies most of the pathologies and requires pharmacological correction. In spite of significant achievements of scientists in the field of medicine and pharmacology, existing steroid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs have a number of undesirable reactions. To date, one of the most urgent directions is the search for new effective and safe drugs with anti-inflammatory activity. The aim of the study was to investigate the anti-exudative properties of new 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives in the classical test of acute formalin edema. **Material and methods.** The study was conducted on 88 white rats weighing 210–250 g. The effectiveness of compounds was determined in a model of acute formalin edema, which was induced by subplantar injection of 0.1 ml of 2 % formalin solution into the right hind limb of the animals. The severity of exudation was evaluated oncometrically in comparison with reference drugs – ibuprofen, indomethacin, meloxicam and metamizole sodium. The studied substances were administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg 1.5 hours before the induction of inflammation. **Results.** It was found that some compounds exhibit anti-exudative activity, more pronounced or similar to the activity of reference drugs. The laboratory sample with code mar-137 was the leading sample and outperformed the comparators; 24 hours after the modeling of edema, it exceeded ibuprofen (by 2.39 %), metamizole sodium (by 4.77 %) in anti-exudative efficacy and had an anti-inflammatory effect similar to the activity of indomethacin and meloxicam. **Conclusions.** Newly synthesized laboratory samples of 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives, were found to exhibit pronounced anti-exudative activity and are of interest for further research as a new class of anti-inflammatory drugs.

Key words: formalin edema, cyanothioacetamide derivatives, 3-cyano-1,4-dihydropyridines, antiexudative activity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Bochev A.V., e-mail: bochev.97@mail.ru

Citation: Bochev A.V., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G., Frolov K.A. Study of the anti-exudative activity of new 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives, on the model of acute formalin edema. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):188–196. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240118

Введение

Воспаление и экссудация, универсальные реакции организма в ответ на различные повреждающие факторы, такие как травма или инфекция, лежат в основе большинства острых и хронических заболеваний и требуют фармакокоррекции, так как хроническое воспаление может привести к повреждению тканей, что способствует развитию многочисленных патологий, включая артрит, сердечно-сосудистые заболевания и рак [1].

Обычно используемые противоэкссудативные лекарства, с помощью которых уменьшают накопление жидкости и других веществ в тканях, включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, растительный препарат колхицин [2]. НПВП являются одними из наиболее часто используемых препаратов в мире [3], их принимают ежедневно более 30 млн человек и только 1/3 из них – по рецепту врача. Мировое потребление НПВП увеличилось на 30 % в период с 2000 по 2015 г. [4], кортикостероидов – на 34 % в период с 2000 по 2014 г. [5]. В значительной мере широкому распространению приема НПВП способствовали увеличение доли лиц пожилого возраста и, соответственно, рост числа заболеваний опорно-двигательного аппарата [6].

В целом антиэкссудативный эффект лекарств является важным механизмом уменьшения по-

вреждения тканей и содействия заживлению во время воспаления. Однако эти препараты могут иметь побочные эффекты, такие как желудочно-кишечное кровотечение при приеме НПВП или иммуносупрессия при приеме глюкокортикоидов [7]. Их применение должно тщательно контролироваться медицинскими работниками, которые при необходимости скорректируют дозу или изменят курс лечения [8]. Разработка новых эффективных противовоспалительных препаратов с безопасным профилем является областью активных исследований, и существует несколько перспектив для дальнейших исследований в этой области [9].

Производные цианотиоацетамида представляют собой класс органических соединений, которые содержат цианогруппу ($-\text{C}\equiv\text{N}$) и тиоацетамидную группу ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$) в своей молекулярной структуре [10]. Эти производные представляют интерес в медицинской химии благодаря их разнообразной биологической активности, включая антибактериальные, противовирусные, противоопухолевые, противовоспалительные и антиоксидантные свойства [11]. Цианотиоацетамид нашел применение в синтезе важнейших азотсодержащих гетероциклических соединений, таких как 3-циано-1,4-дигидропиридины, которые могут быть использованы для оценки их потенциальной противовоспалительной и антиэкссудативной активности в экспериментах *in*

vivo [12]. На базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета имени Владимира Даля нами синтезировано 170 новых гетероциклических соединений, 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, содержащих в 4-м положении 2-фурильный заместитель и во 2-м положении фрагмент молекулы анестезина ($-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_5$) [13, 14]. Вновь синтезированные вещества были подвергнуты биоскринингу с помощью онлайн-сервиса Swiss Target Prediction, разработанного в Swiss Institute of Bioinformatics [<http://www.swisstargetprediction.ch/>], и сервиса Pass Online на Way2drug Predictive Service [<https://www.way2drug.com/PassOnline/predict.php>] [15, 16]. В результате виртуального биоскрининга для дальнейших исследований были отобраны пять перспективных образцов 3-циано-1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами **mar-021**, **mar-137**, **mar-003**, **mar-013** и **mar-019** (рисунок) для изучения их потенциальной антиэкссудативной активности в доклинических исследованиях. Виртуальный биоскрининг показал, что биомиметами для исследуемых дигидропиридинов являются фосфолипаза A2, циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, фосфодиэстераза, а также аденозиновые и каннабиоидные рецепторы [15, 16]. Исходя из данных предикторного анализа, вышеперечисленные соединения являются значимыми для последующего изучения их антиэкссудативной активности при фармакокоррекции воспалительного процесса.

Целью настоящей работы было изучить антиэкссудативную активность новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, при остром воспалении, индуцированном формалином.

Материал и методы

Эксперимент реализован на 88 белых беспородных крысах-самцах массой 210–250 г в осенний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки. В период исследования животные содержались в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст. от 20 ноября 2014 г.). Исследование одобрено комиссией по биоэтике Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки Министерства

здравоохранения Луганской Народной Республики, протокол № 6 от 01.11.2021.

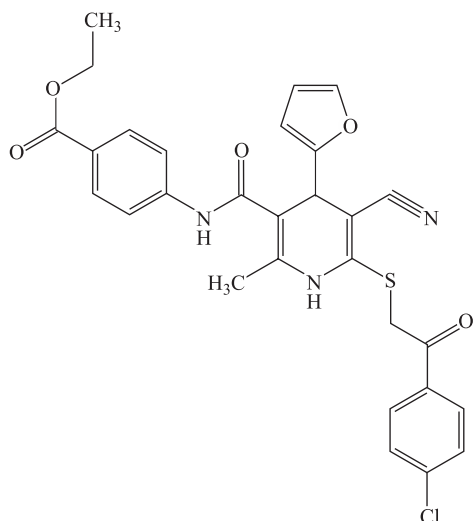
Продолжительность эксперимента составила 3 дня. Крысы находились под наблюдением в одинаковых условиях, со свободным доступом к воде и пище, при температуре воздуха 22–25 °C, относительной влажности 50–55 % [17]. Рандомизация проводилась методом «конвертов». Животные были распределены на интактную группу, контрольную (крысам вводили внутрижелудочно 0,9%-й раствор NaCl), четыре группы сравнения (ибупрофен, индометацин, мелоксикам и метамизол натрия) и пять опытных групп по количеству исследуемых соединений. Численность каждой группы составляла 8 животных.

Определение антиэкссудативной активности проводилось в классическом фармакологическом тесте «острый формалиновый отек лапы» у крыс. Лабораторные образцы и препараты сравнения растворяли в воде и вводили внутрижелудочно в виде суспензии в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отека. Каждая крыса получала интрагастрально по 1 мл суспензии. Острый воспалительный отек вызывали субплантарным введением (под подошвенный апоневроз) в заднюю правую лапу крысы 0,1 мл 2%-го раствора формалина в 0,9%-м растворе NaCl. Выраженность противовоспалительного эффекта оценивали онкометрически по изменению размера инъецированной конечности подопытных животных в сравнении с левой лапой до и через 24 и 48 ч после введения формалина [18]. Толщину лапы измеряли с помощью цифрового штангенциркуля 150 мм DCPR-150 (Gigant, Россия). Оценка поведенческой активности проводилась визуально путем фиксации замедления животным передвижения по клетке, отсутствия реакции на звуковые и световые раздражители, принятия животными бокового положения.

При статистической обработке данных определяли среднее арифметическое толщину конечности (M), среднеквадратичное отклонение (σ) и коэффициент вариации (V) [19]. Антиэкссудативную активность исследуемых соединений выражали в процентах угнетения отека. Поскольку распределение переменных отличалось от нормального, достоверность различий между группами вычисляли с использованием Т-критерия Уилкоксона, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

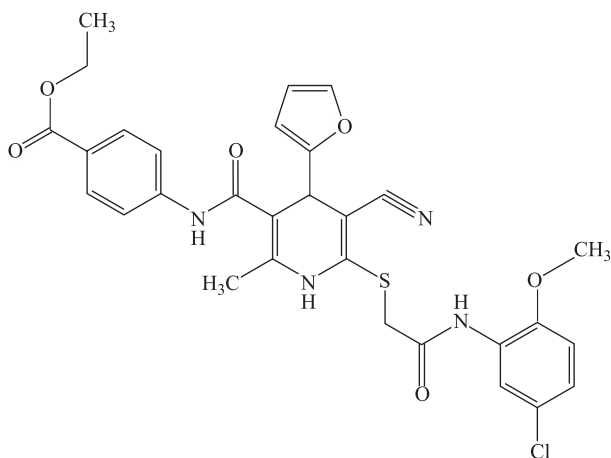
Результаты

В ходе эксперимента выявлено, что субплантарное введение альгогена (2%-го раствора формалина) приводит к образованию выраженного



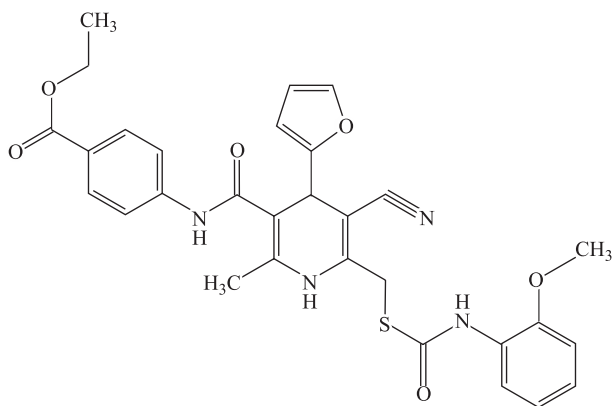
mar-003

этил-4-(6-((2-(4-хлорофенил)-2-оксоэтил)тио)-5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида)бензоат



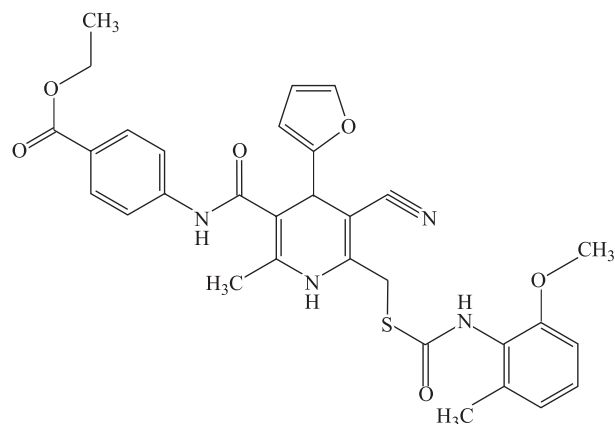
mar-013

этил-4-(6-((2-(5-хлоро-2-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)тио)-5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида)бензоат



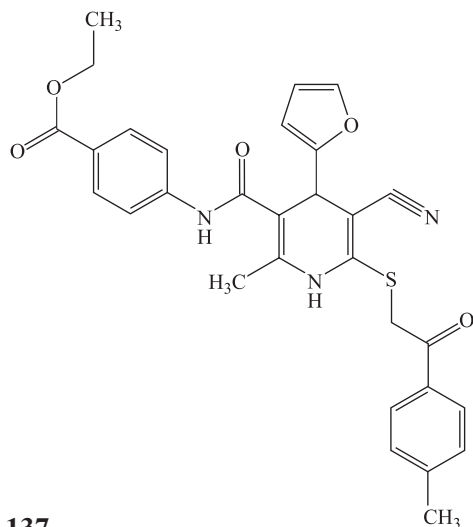
mar-019

этил-4-(5-циано-4-(фуран-2-ил)-6-(((2-метоксифенил)карбамоил)тио)метил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида)бензоат



mar-021

этил-4-(5-циано-6-((2-(2-этил-6-метилфенил)амино)-2-оксоэтил)тио)-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида)бензоат



mar-137

этил-4-(5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-6-((2-оксо-2-(пара-толил)этил)тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида)бензоат

Химические формулы исследуемых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида

Chemical formulas of the studied 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives

Таблица 1. Изменение толщины конечностей крыс после формирования формалинового отека через 24 ч после индукции воспаления**Table 1.** Change in rat limb thickness after the formation of formalin edema 24 h after the induction of inflammation

Группа животных	Толщина конечности, см ($M \pm \sigma$; V)		Разность	
	левой	правой	см	%
Интактная	2,97 $\pm$ 0,072; 2,54	2,96 $\pm$ 0,074; 2,48	—	—
Контрольная (формалиновый отек)	2,91 $\pm$ 0,074; 2,54	4,20 $\pm$ 0,082; 1,94	1,29	44,30
Препарат сравнения				
Индометацин	3,19 $\pm$ 0,145; 4,54	3,93 $\pm$ 0,116*; 2,95	0,74	23,20
Мелоксикам	2,93 $\pm$ 0,087; 3,54	3,72 $\pm$ 0,237*; 6,68	0,79	26,96
Ибупрофен	3,04 $\pm$ 0,149; 4,92	3,94 $\pm$ 0,186*; 4,74	0,9	29,60
Метамизол натрия	2,97 $\pm$ 0,053; 1,85	3,92 $\pm$ 0,052*; 1,49	0,95	31,98
Исследуемое синтезированное соединение				
mar-137	2,83 $\pm$ 0,097; 3,43	3,60 $\pm$ 0,141*; 3,93	0,77	27,21
mar-013	2,78 $\pm$ 0,120; 4,32	3,79 $\pm$ 0,183*; 4,84	1,01	36,33
mar-003	2,84 $\pm$ 0,179; 6,34	3,75 $\pm$ 0,087*; 2,31	0,91	32,04
mar-021	2,85 $\pm$ 0,1; 3,51	3,89 $\pm$ 0,183*; 4,71	1,04	36,49
mar-019	2,83 $\pm$ 0,109; 3,86	3,79 $\pm$ 0,247*; 6,53	0,96	33,92

* Отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

отека конечности, о чем свидетельствует увеличение ее толщины (табл. 1). Для животных интактной группы характерно практически полное отсутствие различий в размере правой и левой задних лап [20]. Из референтных препаратов наиболее выраженную антиэкссудативную активность через 24 ч после введения раствора формалина продемонстрировал индометацин, однако

на 48-часовой отметке эксперимента разница в толщине лап крыс увеличивалась (табл. 2), свидетельствуя о короткой продолжительности его противовоспалительного действия, что отличает индометацин от других препаратов сравнения. Вводимые крысам группы сравнения НПВП мелоксикам, ибупрофен и метамизол натрия показали умеренную противовоспалительную активность (см. табл. 1, 2).

Таблица 2. Изменение толщины конечностей крыс после формирования формалинового отека через 48 ч после индукции воспаления**Table 2.** Change in rat limb thickness after the formation of formalin edema 48 h after the induction of inflammation

Группа животных	Толщина конечности, см ($M \pm \sigma$; V)		Разность	
	левой	правой	см	%
Интактная	2,97 $\pm$ 0,072; 2,54	2,96 $\pm$ 0,074; 2,48	—	—
Контрольная (формалиновый отек)	2,91 $\pm$ 0,074; 2,54	3,96 $\pm$ 0,052; 1,30	1,05	36,1
Препарат сравнения				
Индометацин	3,19 $\pm$ 0,145; 4,54	4,00 $\pm$ 0,082; 2,04	0,81	25,4
Мелоксикам	2,93 $\pm$ 0,087; 3,54	3,59 $\pm$ 0,053; 1,84	0,66	22,52
Ибупрофен	3,04 $\pm$ 0,149; 4,92	3,84 $\pm$ 0,239; 6,24	0,8	26,32
Метамизол натрия	2,97 $\pm$ 0,053; 1,85	3,72 $\pm$ 0,053; 1,67	0,75	25,25
Исследуемое синтезированное соединение				
mar-137	2,83 $\pm$ 0,097; 3,43	3,46 $\pm$ 0,141*; 4,07	0,63	22,26
mar-013	2,78 $\pm$ 0,120; 4,32	3,69 $\pm$ 0,226*; 4,84	0,91	32,73
mar-003	2,84 $\pm$ 0,179; 6,34	3,46 $\pm$ 0,193*; 5,58	0,62	21,83
mar-021	2,85 $\pm$ 0,1; 3,51	3,89 $\pm$ 0,203; 5,21	1,04	36,49
mar-019	2,83 $\pm$ 0,109; 3,86	3,75 $\pm$ 0,212; 5,66	0,92	32,5

* Отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

Лабораторные образцы 3-циано-1,4-дигидропиридина, производные цианотиоацетамида, введенные внутриастрально в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до моделирования «формалинового отека», в различной степени способствовали уменьшению отека инъецированной конечности (см. табл. 1, 2). Лидерами были лабораторные образцы с шифрами **mar-137** и **mar-003**. Исследование показало, что соединение **mar-137** проявляет антиэкссудативный эффект при наблюдении через 24 ч после индукции отека, сопоставимый с действием препаратов сравнения индометацина и мелоксикама и превышающий эффект ибупрофена и метамизола натрия на 2,39 и 4,77 %. Через 48 ч после введения **mar-137** прирост объема отека уменьшался на 3,14, 4,06 и 2,99 % в сравнении соответственно с индометацином, ибупрофеном и метамизолом натрия и не изменялся в сравнении с мелоксикамом.

Экспериментальный образец с лабораторным шифром **mar-003** также обладал достоверным противовоспалительным действием, которое через 24 ч после введения формалина было практически аналогичным по силе и скорости развития эффекту препаратов сравнения, а через 48 ч – превосходящим его для индометацина (на 3,57 %), ибупрофена (на 4,49 %), метамизола натрия (на 3,42 %) и сходным с действием мелоксикама. Сравнение дигидропиридина **mar-003** с образцом **mar-137** на 48-часовой отметке эксперимента показало, что первый незначительно уменьшает разность в обхвате инъецированной конечности. Исходя из этого, можно сделать вывод о пролонгированности действия соединения с лабораторным шифром **mar-003** по сравнению с веществами других экспериментальных групп.

Исследуемые соединения с лабораторными шифрами **mar-013**, **mar-019** и **mar-021** также препятствовали развитию воспалительной реакции, однако оказались менее эффективными, чем препараты сравнения (способствовали снижению разницы в обхвате конечностей по сравнению с контролем на 7,8–10,4 % спустя 24 ч после индукции формалинового отека).

Обсуждение

В процессе исследования нежелательные явления зафиксированы не были. На протяжении трех суток крысы всех экспериментальных групп в динамике визуально не отличались по поведенческим показателям. Выявленные в эксперименте максимально выраженные антиэкссудативные свойства двух образцов **mar-137** и **mar-003**, которые содержат в своей химической структуре

анестезиновый фрагмент, на разных этапах исследования превосходят в своей эффективности препараты сравнения – индометацин, мелоксикам, ибупрофен и метамизол натрия. Полученные данные сопоставимы с результатами виртуального биоскрининга и позволяют предположить, что исследуемые соединения обладают биологической активностью и могут воздействовать на циклооксигеназу-2, арахидонат-5-липоксигеназу, фосфодиэстеразу, что обуславливает их противовоспалительную активность.

Заключение

В ряду оригинальных дериватов 3-циано-1,4-дигидропиридина, производных цианотиоацетамида, обнаружены соединения, обладающие выраженной антиэкссудативной активностью при их однократном применении в дозе 5 мг/кг, а именно:

mar-137 (этил-4-(5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-6-((2-оксо-2-(*пара*-толил)этил)тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат) обладает наибольшей активностью через 24 ч после индукции отека и превосходит ибупрофен и метамизол натрия соответственно на 2,39 и 4,77 %, через 48 ч эффективнее индометацина на 3,14 %, ибупрофена – на 4,06 %, метамизола натрия – на 2,99 %;

mar-003 (этил-4-(6-((2-(4-хлорофенил)-2-оксоэтил)тио)-5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат) через 24 ч по выраженности действия практически не отличается от препаратов сравнения, через 48 ч эффективнее индометацина на 3,57 %, ибупрофена – на 4,49 %, метамизола натрия – на 3,42 %;

mar-013 (этил-4-(6-((2-((5-хлоро-2-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)тио)-5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат) и **mar-019** (этил-4-(5-циано-4-(фуран-2-ил)-6-(((2-метоксифенил)карбамоил)тио)метил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат) проявляют менее выраженный антиэкссудативный эффект, чем препараты сравнения (через 24 ч после введения формалина снижают отечность конечностей крыс на 7,8–10,4 % по сравнению с контролем).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изучаемые производные 3-циано-1,4-дигидропиридина представляют собой новый класс противовоспалительных лекарственных средств и перспективны для дальнейших доклинических исследований.

Список литературы

1. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consil. med.* 2015;17(2):27–33.
2. Костина И.Н., Огнев М.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование. *Пробл. стоматол.* 2017;13(2):45–48. doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
3. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре да Сильва. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований. *Труд. пациент.* 2019;17(10):31–34. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072
4. 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
5. 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
6. Алексеева Л.И., Коваленко П.С. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли. *Соврем. ревматол.* 2016;10(2):50–55. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
7. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consil. med.* 2017;19(12):94–99. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
8. Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Кутехова Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. *Безопас. и риск фармакотерапии.* 2018;6(1):11–18. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18
9. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics.* 2013;29(23):3073–3079. doi: 10.1093/bioinformatics/btt540
10. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями. *Успехи химии.* 2018;87(1):1–27. doi: 10.1070/RCR4760
11. 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
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. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Батищева Г.А., Самокиш А.А., Венедиктова 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. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2022;29(1):77–95. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95
14. Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Akse-nova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry.* 2021;91(2):154–166. doi: 10.1134/S107036322102002X
15. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic. Acids Res.* 2014;42(NWI):W32–W38. doi: 10.1093/nar/gku293
16. Лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича. Режим доступа: <https://www.ibmc.msk.ru/articles/article-179>
17. Кривоколыско Д.С., Самокиш А.А., Венедиктова Ю.С., Шипилова Н.В., Иванец Н.В. Использование новых производных 1,4-дигидропиридинов в формалиновом тесте при оценке соматической боли. *Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье: сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 г. СПб., 2021. С. 748–749.*
18. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 994 с.
19. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. СПб.: НОТ, 2015. 618 с.
20. 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. *Хим.-фармац. ж.* 2017;51(8):16–19.

References

1. Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. [In Russian]. doi: 10.26442/2075-1753_2015.2.27-33
2. Kostina I.N., Ognev M.Yu. The use of NSAIDS of different chemical structure for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical study. *Problemy stomatologii = Problems of Dentistry*. 2017;13(2):45–48. [In Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
3. Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokofieva E.B., Freire da Silva T. Rational use of NSAIDs according to clinical guidelines and data from new studies. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2019;17(10):31–34. [In Russian]. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072
4. 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
5. 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
6. Alekseeva L.I., Kovalenko P.S. Meloxicam in rheumatology practice: the history of its use in the therapy of pain. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):50–55. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
7. Dyadyk A.I., Kugler T.E. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):94–99. [In Russian]. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
8. Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Bukatina T.M., Kutekhova G.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(1):11–18. [In Russian]. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18
9. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073–3079. doi: 10.1093/bioinformatics/btt540
10. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaydenko V.G. Cyanothioacetamide: a polyfunctional reagent with broad synthetic utility. *Russ. Chem. Rev.* 2018;87(1):1–27. [In Russian]. doi: 10.1070/RCR4760
11. 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
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. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., 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 randomized controlled trial. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(1):77–95. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95
14. Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Akse-nova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(2):154–166. doi: 10.1134/S107036322102002X
15. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic. Acids Res.* 2014;42(NW1):W32–W38. doi: 10.1093/nar/gku293
16. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC). Available at: <https://www.ibmc.msk.ru/articles/article-179>. [In Russian].
17. Krivokolysko D.S., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Shipilova N.V., Ivanets N.V. The use of new derivatives of 1,4-dihydrothiopyridines in the formalin test for the assessment of somatic pain. *Fundamental science and clinical medicine — man and his health: proc. conf., St. Petersburg, April 24, 2021. Saint-Petersburg, 2021. P. 748–749*. [In Russian].
18. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasiliev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepakhin V.K., Korobov N.V., Merkulov V.A., Orekhov S.N., Sakae-va I.V., Uteshev D.B., Yavorsky A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Grif & K., 2012. 994 p. [In Russian].
19. Agayants I.M. The basics of statistics in the world of chemistry: Processing of experimental data. Saint Petersburg: NOT, 2015. 618 p. [In Russian].
20. Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Search for anti-inflammatory agents in the tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]-thiadiazine series. *Pharm. Chem. J.* 2017;51(8):648–651. [In Russian]. doi: 10.1007/s11094-017-1669-1

Сведения об авторах:

Бочев Александр Владимирович, e-mail: bochev.97@mail.ru

Бибик Елена Юрьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0001-9879-9217, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Фролов Константин Александрович, e-mail: ka.frolov@inbox.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Bochev, e-mail: bochev.97@mail.ru

Elena Yu. Bibik, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru

Sergey G. Krivokolysko, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9879-9217,

e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Konstantin A. Frolov, e-mail: ka.frolov@inbox.ru

Поступила в редакцию 28.06.2023

После доработки 07.07.2023

После повторной доработки 20.09.2023

Принята к публикации 21.09.2023

Received 28.06.2023

Revision received 07.07.2023

Second revision received 20.09.2023

Accepted 21.09.2023