Оригинальное исследование
УДК 615.917:547:615.212
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-14

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НОВЫХ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ α-ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

Анастасия Александровна Бочева

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия, bushik.n@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0008-2131-3125

Аннотация. Гепатотоксичность лекарственных препаратов является одной из наиболее актуальных и значимых проблем для современной фармакологии. Особенно актуально эта проблема раскрывается при изучении нежелательных фармакологических эффектов определенных групп препаратов, в качестве примера можно рассматривать существующие ныне и используемые в повседневной медицинской практике анальгетические и жаропонижающие средства, которые при хроническом применении обладают значительной гепатотоксичностью, а также нефротоксичностью, ульцерогенностью и т. д.

Научный интерес, в данном случае, представляют экспериментальные изучения новых биологически активных соединений, обладающих антиноцицептивным, жаропонижающим эффектом и при этом являются малотоксичными. Примером таких соединений являются производные α-цианотиоацетамида, полученные на базе НИЛ «ХимЭКс», которые предварительно оценивались с помощью программ виртуального биоскрининга, а затем были исследованы на предмет наличия болеутоляющей активности.

Целью исследования стало определение органотоксичности, в частности гепатотоксичности новых частично гидрированных пиридинов, производных α-ЦТА с лабораторными шифрами *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142.*

Эксперимент реализован на белых беспородных лабораторных крысах на базе научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Животные распределены на 7 групп (интактную, две референтных и четыре опытных). В качестве референтных препаратов использован парацетамол и мефенаминовая кислота. Все испытуемые вещества вводились животным с помощью гастрального зонда в желудок в дозе 5 мг/кг массы тела животного.

В ходе экспериментального исследования материалом для изучения являлась кровь животных, полученная из бедренной вены, которая была проанализирована по показателям: общий билирубин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза.

В результате статистической обработки полученных данных определено, что соединения с лабораторными шифрами *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142* не являются гепатотоксичными. Наилучшие результаты, в ходе эксперимента, были получены у животных опытных групп *cv-091* и *cv-099.*

Ключевые слова: гепатотоксичность, 1,4-дигидропиридины, производные α-цианотиоацетамида, эксперимент, печень, печеночные пробы

Финансирование. Эксперимент проведен при финансовой поддержке в рамках госзадания Минобрнауки России (шифр «FREE-2023-0002» шифр «ZUNP-2024-0002»).

Для цитирования: Бочева А.А. Оценка функционального состояния печени при применении новых частично гидрированных пиридинов, производных α-цианотиоацетамида / А.А. Бочева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2025. – № 2. – С. 80-87. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-14.

ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER WITH THE USE OF NEW PARTIALLY HYDROGENATED PYRIDINES, α-CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES

Anastasiia A. Bocheva

Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk, Russia, bushik.n@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0008-2131-3125

Abstract. The hepatotoxicity of drugs is one of the most urgent and significant problems for modern pharmacology. This problem is especially relevant when studying the undesirable pharmacological side effects of certain groups of drugs, such as-analgesic and antipyretic drugs that currently exist and are used in routine medical practice, and when used chronically, have significant hepatotoxicity, as well as nephrotoxicity, ulcerogenicity, etc. In this case, experimental studies of new biologically active compounds with an antinociceptive, antipyretic effect and at the same time low-toxicity are of scientific interest. An example of such compounds are α-cyanothioacetamide derivatives obtained on the basis of NIL «ChemEx», which were previously evaluated using virtual bioscreening programs, and then examined for the presence of analgesic activity.

The goal of the study was to determine the organotoxicity, in particular the hepatotoxicity of new partially hydrogenated pyridines, α-CTA derivatives with laboratory ciphers cv-091, cv-095, cv-099, cv-142. The experiment was carried out on white mongrel laboratory rats on the basis of the scientific research laboratory of the St. Petersburg State Medical University. The animals were divided into 7 groups (intact, two reference and four experimental). Paracetamol and mephenamic acid were used as reference drugs. All test substances were injected into the stomach of the animal using a gastric tube at a dose of 5 mg/kg of animal body weight.

During the experimental study, the material for the study was animal blood obtained from the femoral vein, which was analyzed according to the following indicators: total bilirubin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase. As a result of statistical processing of the data obtained, it was determined that compounds with laboratory ciphers cv-091, cv-095, cv-099, cv-142 are not hepatotoxic. The best results during the experiment were obtained in animals of the experimental groups cv-091 and cv-099.

Keywords: hepatotoxicity; 1,4-dihydropyridines; α-cyanothioacetamide derivatives; experiment; liver; liver tests

Financing. The experiment was carried out with financial support within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (code «FREE-2023-0002» code «ZUNP-2024-0002»).

For citation: Bocheva A.A. Assessment of the functional state of the liver with the use of new partially hydrogenated pyridines, α-cyanothioacetamide derivatives / A.A. Bocheva // Far Eastern medical journal. – 2025. – № 2. – P. 80-87. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-2-14.

При разработке нового лекарственного препарата особое значение играет изучение фармакологической активности субстанции, особенности фармакокинетики и фармакодинамики [1]. Любое биологически активное вещество обладает определенным спектром эффектов, как ожидаемых и предполагаемых, так и нежелательных (побочных). Особо важным является определение и изучение особенностей всасывания и выведения вещества и его метаболитов, что связано с воздействием на потенциальные органы-мишени.

Лекарственная органотоксичность может проявляться как в виде функциональных реакций, поражений органа, неопластических процессов, так и в виде различных болезней химической этиологии (хроническая и острая интоксикация), транзиторных токсических реакций, а также аллобиоза, канцерогенеза, эмбриотоксичности, нарушения репродуктивной функции и т. д. [2].

Распространенным механизмом является ковалентное связывание препарата или его метаболитов со специфическими ферментами или рецепторами в тканеспецифических путях, которые затем вызывают токсические реакции. Ковалентное связывание может происходить как в целевых, так и в нецелевых ситуациях, а также после биотрансформации [3, 4].

В исследованиях новых лекарственных субстанций происходит изучение потенциальной нефротоксичности, ототоксичности, нейротоксичности, кардиотоксичности, гематотоксичности, гастротоксичности и гепатотоксичности.

Гепатотоксичность – это повреждение печени, вызванное ксенобиотиками. Частным случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени – повреждение, вызванное воздействием фармацевтически активных субстанций [5]. В основе большинства патогенетических механизмов поражения гепатоцитов лежит повреждение мембранных структур тем или иным образом.

Один лекарственный препарат может обладать сразу несколькими нежелательными эффектами. В качестве примера можно рассматривать группу нестероидных противовоспалительных средств. Препараты этой группы обладают значительным количеством нежелательных явлений, включая нейротоксичность, нефротоксичность, ульцерогенность, гематотоксичность, гепатотоксичность и др. [6], при этом проявляя анальгетическую, жаропонижающую, антиэкссудативную активность. Существующие нежелательные проявления усиливают необоснованная полипрагмазия, а также самолечение и неконтролируемое преднамеренное завышение терапевтических разовых и суточных доз пациентами [7].

Интерес представляют новые гетероциклические соединения, частично гидрированные пиридины, производные α-цианотиоацетамида (α-ЦТА), которые потенциально обладают высокой анальгетической, противовоспалительной, антиэкссудативной,

антидепрессантной активностью, что подтверждается проведением соответствующих фармакологических исследований [8, 9, 10, 11].

На базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля, под руководством доктора химических наук, проф. Кривоколыско Сергея Геннадиевича, синтезировано 170 новых оригинальных образцов, производных α-цианотиоацетамида, которые были подвергнуты процедуре виртуального биоскрининга с помощью комплекса программ Swiss Target Prediction и Pass Online. По результатам проведенного скрининга отобраны четыре образца, которые были подвергнуты доклиническим исследованиям в опытах на лабораторных животных.

Соединения с лабораторными шифрами *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142* в соответствующих опытах проявили себя как высокоактивные соединения, проявляющие выраженную анальгетическую активность, а также противовоспалительную в отдельных исследованиях [12, 13, 14].

Предварительно были проведены испытания острой пероральной токсичности указанных образцов (при внутригастральном введении в дозе 50 мг/кг, 300 мг/кг и 2 000 мг/кг массы тела животного) согласно методике [15]. Видимых признаков нейротоксичности, ульцерогенности, гепатотоксичности при проведении исследования определено не было. По результатам эксперимента определено, что соединения *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142* относятся к малотоксичным соединениям (5 класс токсичности).

Целью исследования стало определение гепатотоксичности, а также биохимическое определение состава крови и влияние на «печеночные пробы», новых частично гидрированных пиридинов, производных α-ЦТА с лабораторными шифрами *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142.*

Материалы и методы

Исследование проведено в период с 01 по 30 апреля 2024 г. на базе специализированной НИЛ ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Экспериментальное исследование проведено на позвоночных животных – белых беспородных крысах-самцах, которые были получены из вивария соответствующего образовательного учреждения.

Животные на протяжении исследования содержались в соответствиями с руководством ARRIVE, правилами работы с животными на основе положений Хельсинской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609ЕСС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, а также в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики при реализации доклинических исследований в РФ Федерации (Статья 11 Федерального закона № 61-ФЗ [16] от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств»). Также соблюдались требования нормативных таких нормативно-правовых документов, как Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики и ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

Доклиническое исследование одобрено заседанием комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России (Российская Федерация, Луганская народная республика, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1г), протокол № 5 от 10.12.2022 г.

Лабораторные животные содержались на стандартном пищевом рационе и питьевом режиме, имея круглосуточный доступ к питьевой воде и пище. Также, были соблюдены требования к условиям содержания животных: естественное освещение в помещении лаборатории, комнатная температура 23-25 °С, умеренная влажность воздуха 64-65 %.

При подготовке к исследованию осуществлен отбор позвоночных животных. Проведен тщательный осмотр лабораторных крыс по следующим критериям: возраст и вес животного, состояние шерстяного покрова, внешний вид, отсутствие повреждений, травматизации и нагноения кожных покровов, зоны вибрисс, конечностей, хвоста, двигательная активность животного. В опыте участвовали крысы в возрасте трех месяцев, которые достигли половой зрелости и соответствовали всем критериям отбора.

Учитывая все перечисленные параметры, для участия в исследовании были отобраны 88 животных, которые были распределены в опытные группы путем использования «Метода конвертов». Животные распределились на 7 групп (интактная, две группы препаратов-сравнения, 4 опытных группы). Общее количество животных (экспериментальных групп), использованных в исследовании, являлось минимальным для достижения цели и решения задач исследования.

Рандомизированное исследование, а также введение препаратов, регистрация полученных данных, эвтаназия, изъятие органов, крови, обработка результатов осуществлялась в научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России (Российская Федерация, Луганская народная республика, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1г). Формируя дизайн исследования, составлена блок-схема, соответствующая рекомендациям Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments [17, 18, 19] (рис. 1).

В качестве препаратов для групп сравнения выбраны два образца – мефенаминовая кислота (НПВС, производное антраниловой кислоты), парацетамол (НПВС, производное пара-аминофенола).

Исследуемые образцы, а также препараты групп сравнения вводились в организм животных с помощью гастрального зонда в заранее рассчитанных дозах. Парацетамол, мефенаминовая кислота, образцы *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142* вводились в дозе 5 мг/кг. Интактная группа получала внутригастрально 0,9 % раствор натрия хлорида. В качестве растворителя использована вода очищенная.

Хроническое воздействие ксенобиотиков на организм животных имитировано с помощью ежедневного введения перечисленных соединений на протяжении четырнадцати календарных дней, согласно методике [15] с принудительным голоданием (отсутствием приемов пищи) за 16 часов до введения опытных соединений. На пятнадцатые сутки организован забой (эвтаназия) с последующим забором биологического материала (крови из бедренной вены, органов).

Биохимический анализ крови осуществлен на полуавтоматическом анализаторе Solar PM2111 с использованием реактивов, соответствующих целям исследования.

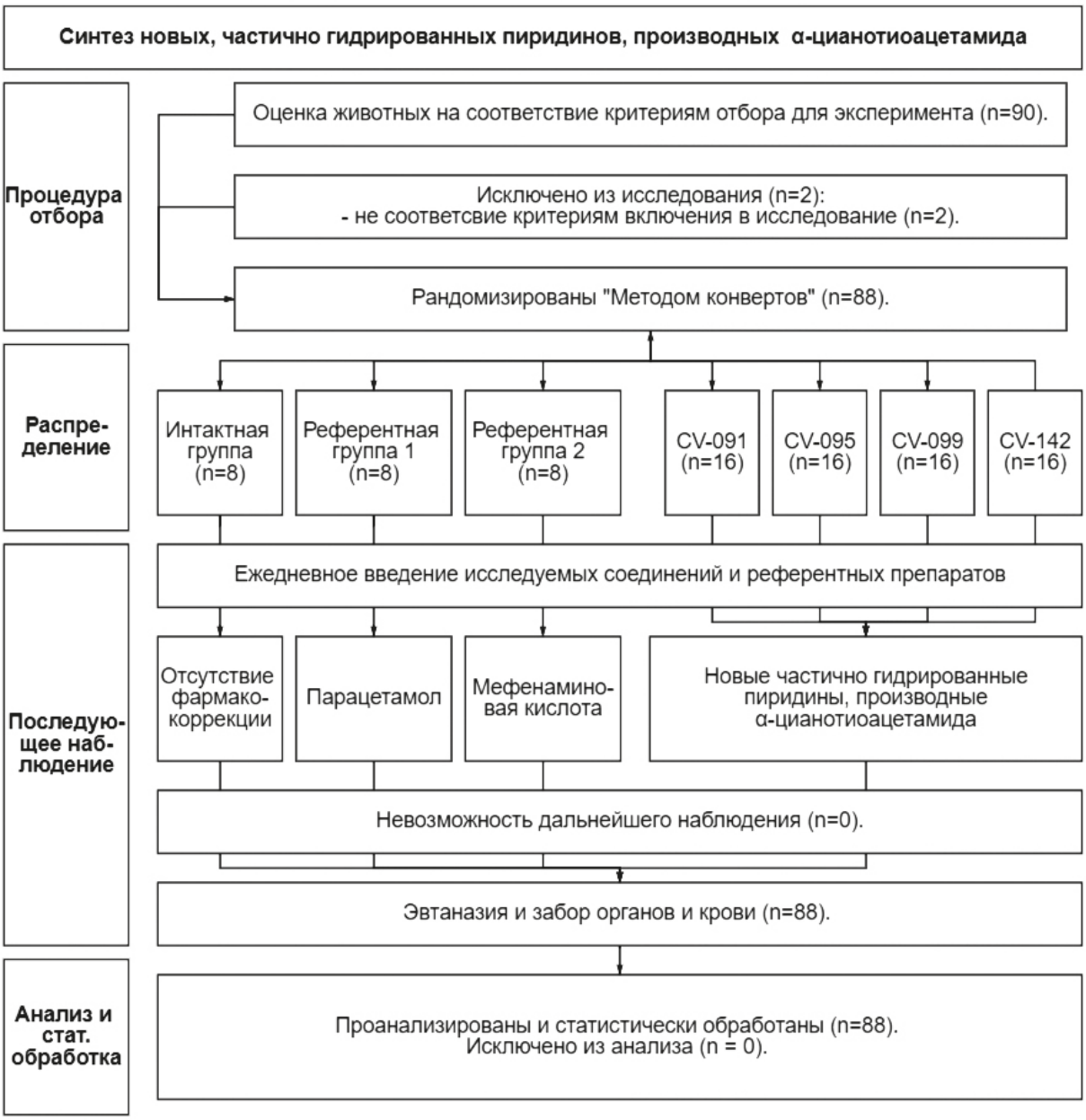


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования органотоксичности новых частично гидрированных пиридинов, производных α-цианотиоацетамида

Для статистической оценки полученных данных в ходе исследования использовали программу Microsoft Excel 2019, онлайн-калькулятора для расчета статистических критериев https://medstatistic.ru/calculators.html, а также лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows.

В процессе оценки биологических показателей, в опытах на беспородных лабораторных животных,

рекомендовано использование непараметрических методов статистической обработки данных [20], ввиду ненормального характера распределения выборки.

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 [21].

Результаты и обсуждение

Результаты биохимического анализа крови лабораторных животных, получавших хроническую нагрузку исследуемых образцов, представлены в виде таблиц 1, 2, 3, 4.

Общий билирубин (табл. 1) является биохимическим маркером, свидетельствующим о состоянии печени. Отклонения данного показателя от нормы (значений в интактной группе), в хроническом эксперименте, мы наблюдаем в *референтной группе 1* и *референтной группе 2*. В таблице 1 прослеживается превышение значений данного показателя в группе, принимавшей *парацетамол, на 48,91 %,* в группе, принимавшей *мефенаминовую кислоту, на 35,86 %* соответственно.

В опытных группах, получавших новые частично гидрированные пиридины, производные α-ЦТА, с шифрами *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142,* прослеживаются минимальные отклонения от данных, полученных в интактной группе. Наиболее выраженным действием на показатель общего билирубина, согласно полученным данным, обладает соединение с шифром cv-*091,* снижая показатель на 26,86 %. Погрешность определена с помощью критерия Уилкоксона, и указана в таблицах. Чем меньше значение p, тем больше различие между соответствующими соединениями. Значение p рассчитано в отношении к нормальным показателям (полученным нами в интактной группе).

Таблица 1 – Результаты биохимического анализа сыворотки крови по показателю общего билирубина

Опытная группа	a, мкмоль/л	Me, мкмоль/л	σ	σ^2	K, %	p
Интактная	12,8	12,9	0,47	0,22	3,69	-
Референтная 1 *(парацетамол)*	19,06	19,05	1,35	1,82	7,08	0,5262
Референтная 2 *(мефенаминовая кислота)*	17,39	17,35	1,07	1,14	6,15	0,0392
cv-099	11,09	11,2	0,546	0,3	4,93	0,0123
cv-091	10,9	10,95	0,262	0,07	2,4	0,0055
cv-142	11,84	11,75	0,43	0,19	3,67	0,0212
cv-095	12,0	11,9	0,42	0,18	3,54	0,0433

Примечание. a, мкмоль/л – среднее арифметическое значение выборки; Me, мкмоль/л – медиана выборки; σ – среднеквадратическое отклонение; σ^2 – дисперсия значений вокруг среднего арифметического; K, % – коэффициент вариации; p – достоверно в отношении группы без фармакокоррекции (если p-критерий больше принятого уровня значимости α=0,05, то распределение является нормальным).

Показатель щелочной фосфатазы входит в состав «печеночных проб», имеет самостоятельное диагностическое значение и служит биомаркером патологических изменений работы печени. В результате биохимического анализа сыворотки крови по показателю щелочной фосфатазы (ЩФ) (табл. 2) определено, что хроническое применение парацетамола (в течение двух недель эксперимента) привело к увеличению данного показателя в 75,7 %, а применение мефенаминовой кислоты в 64,43 %. Среди исследуемых опытных образцов, производных α-ЦТА, также наблюдалась активизация ЩФ у животных в группе, получавших образец *cv-142* (на 47,8 %), а также наблюдались незначительные изменения в группах, получавших образец *cv-091* и *cv-095* на 9,14 % и 4,28 % соответственно. В опытной группе получавших соединение с шифром *cv-099* уровень ЩФ не превысил таковые значения интактной группы.

Таблица 2 – Результаты биохимического анализа сыворотки крови по показателю щелочной фосфатазы (ЩФ)

Опытная группа	a, мкмоль/л	Me, мкмоль/л	σ	σ^2	K, %	p
Интактная	332,08	335,72	39,27	1 542,3	11,83	-
Референтная 1 *(парацетамол)*	583,46	578,89	31,35	983,12	5,374	0,00205
Референтная 2 *(мефенаминовая кислота)*	546,03	554,55	25,88	669,94	4,74	0,00175
cv-099	290,75	293,5	19,95	397,86	6,86	0,00131
cv-091	362,43	358,66	35,31	1 246,9	9,74	0,00734
cv-142	487,41	500,95	48,24	2 327,41	9,9	0,0179
cv-095	346,30	358,47	33,69	1 135,27	9,73	0,00149

Примечание. Если p-критерий больше принятого уровня значимости α=0,05, то распределение является нормальным.

Аланинаминотрансфераза (АлАТ) – внутриклеточный фермент, который поступает в кровь при повреждениях или разрушениях клеток, его содержащих. Преимущественно находится в клетках печени и используется в медицинской практике для диагностики ее состояний. Кровь животных, участвующих в эксперименте, была исследована по показателю АлАТ (табл. 3) и были получены следующие результаты.

У животных, получавших парацетамол на протяжении 2 недель эксперимента, уровень АлАТ увеличился на 93,4 %, а в группе мефенаминовой кислоты 64,4 %. В опытных группах, животные которых получали образцы *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142,* таковых изменений не наблюдается. Уровень АлАТ оказался наименьшим в группе, получавшим соединение *cv-091,* и составил 1,35 мкмоль/л, что отличалось от полученных данных в интактной группе на 147,4 %.

Таблица 3 – Результаты биохимического анализа сыворотки крови по показателю аланинаминотрансферазы (АлАТ)

Опытная группа	a, мкмоль/л	Me, мкмоль/л	σ	σ^2	K, %	p
Интактная	3,34	3,43	0,41	0,164	12,14	-
Референтная 1 *(парацетамол)*	6,46	6,51	0,61	0,374	9,47	0,1894
Референтная 2 *(мефенаминовая кислота)*	5,94	5,98	0,58	0,337	9,77	0,4091
cv-099	1,5	1,47	0,38	1,15	25,56	0,3015
cv-091	1,35	1,23	0,33	1,11	25,46	0,0087
cv-142	2,49	2,5	0,14	0,02	5,69	0,3192
cv-095	1,5	1,37	0,33	0,011	22,14	0,0099

Примечание. Если p-критерий больше принятого уровня значимости α=0,05, то распределение является нормальным.

Соответствующее диагностическое значение также несет эндогенный фермент из группы трансфераз – аспартатаминотрансфераза (АсАТ). Статистическая обработка данных эксперимента по данному показателю представлена в таблице 4. Полученные данные в референтных группах показали увеличение показателя в 171,4 % в группе, получавших парацетамол, а также в 120,9 % в группе, получавших мефенаминовую кислоту.

Таблица 4 – Результаты биохимического анализа сыворотки крови по показателю аспартатаминотрансфераза (АсАТ)

Опытная группа	a, мкмоль/л	Me, мкмоль/л	σ	σ^2	K, %	p
Интактная	3,39	3,4	0,24	0,056	6,97	-
Референтная 1 *(парацетамол)*	9,2	9,19	0,26	0,067	2,8	0,087
Референтная 2 *(мефенаминовая кислота)*	7,49	7,47	0,18	0,03	2,35	0,0344
cv-099	2,049	2,1	0,23	0,05	10,1	0,0139
cv-091	2,1	2,12	0,09	0,0082	4,31	0,02358
cv-142	2,6	2,71	0,19	0,034	12,44	0,0198
cv-095	2,21	2,2	0,402	0,161	18,19	0,1894

Примечание. Если p-критерий больше принятого уровня значимости α=0,05, то распределение является нормальным.

Выводы

1. Увеличение показателя АсАТ в опытных группах, по отношению к данным в интактной группе, не наблюдалось. Наименьший показатель уровня АсАТ был получен у животных, получавших образец *cv-099,* который отличался от данных интактной группы на 65,45 %.

2. В результате проведения теста хронической пероральной токсичности для новых частично гидрированных пиридинов, производных α-ЦТА определено, что соединения с лабораторными шифрами *cv-091, cv-095, cv-099, cv-142,* при введении внутрижелудочно в дозировке 5 мг/кг массы тела животного, не являются гепатотоксичными, что подтверждают статистические данные, полученные по результатам биохимического анализа крови животных. Наилучшие результаты при определении показателей общего билирубина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, были получены в группах, получавших образцы *cv-091* и *cv-099.* Результаты данного экспериментального исследования представляют практический интерес и будут использованы в дальнейшем при доклинических исследованиях новых биологически активных веществ.

Список источников

1. Иванникова Е.В., Жердев В.П., Бойко С.С., Блынская Е.В., Турчинская К.Г., Алексеев К.В. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2013. – № 2.
   Ivannikova E.V., Zherdev V.P., Boyko S.S., Blynskaya E.V., Turchinskaya K.G., Alekseev K.V. Study of pharmacokinetics and bioavailability in the creation of new original drugs of peptide structure and their optimal dosage forms // Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. – 2013. – № 2.
2. Клесов Р.А., Каркищенко Н.Н., Степанова О.И., Матвеенко Е.Л. Лекарственное поражение гастроинтестинальной системы и пути ее коррекции (обзор) // Биомедицина. – 2020. – № 3.
   Klesov R.A., Karkishchenko N.N., Stepanova O.I., Matveenko E.L. Drug-induced damage to the gastrointestinal system and ways of its correction (review) // Biomedicine. – 2020. – № 3.
3. F. Peter Guengerich Mechanisms of Drug Toxicity and Relevance to Pharmaceutical Development (англ.) // Drug Metabolism and Pharmacokinetics. – 2011-01-01. – Vol. 26, № 1. – P. 3-14. – ISSN: 1347-4367. – doi:10.2133/dmpk.DMPK-10-RV-062.
4. Rodenas M.C., Cabas I., Abellán E., Meseguer J., Mulero V., García-Ayala A. Tamoxifen persistently disrupts the humoral adaptive immune response of gilthead seabream (Sparus aurata L.) (англ.) // Developmental & Comparative Immunology. – 2015-12-01. – Vol. 53, iss. 2. – P. 283-292. – ISSN 0145-305X. – doi:10.1016/j.dci.2015.06.014.
5. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – С. 69-82.

Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. Practical recommendations RUSSCO, part 2. – Malignant tumors. – 2023. – Vol. 13. – P. 69-82.

6. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации // Consilium Medicum. – 2017. – № 2-2.
   Kotova O.V., Akarachkova E.S. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible ways out of the situation // Consilium Medicum. – 2017. – № 2-2.
7. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. – 2016. – № 88 (12). – P. 94-102.
   Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Il'ina E.S. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view // Therapeutic Archive. – 2016. – № 88 (12). – P. 94-102. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102.
8. Бочев А.В. Экспериментальное доклиническое исследование анальгетической активности 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, в тесте тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду / А.В. Бочев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 45-49. – DOI 10.35177/1994-5191-2024-2-8.
   Bochev A.V. Experimental preclinical study of the analgesic activity of 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives, in the tail thermal immersion test when immersed in hot water / A.V. Bochev // Far Eastern Medical Journal. – 2024. – № 2. – P. 45-49. DOI 10.35177/1994-5191-2024-2-8.
9. Исследование антиэкссудативной активности новых производных цианотиоацетамида в классическом декстрановом тесте / И.С. Олейник, Е.Ю. Бибик, Д.Ф. Гусев [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 28-32.
   Study of the antiexudative activity of new cyanothioacetamide derivatives in the classical dextran test / I.S. Oleynik, E.Yu. Bibik, D.F. Gusev, et al. // Upper Volga Medical Journal. – 2023. – Vol. 22, № 2. – P. 28-32.
10. 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-b][1,3,5]тиадиазина // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 3.
    Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolisko S.G. Study of the adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives // Bulletin of Siberian Medicine. – 2019. – № 3.
11. Бибик Е.Ю., Курбанов Л.И., Григорян С.А., Кривоколыско Д.С., Кудрина М.А., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Анальгетическая активность новых производных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов в тесте горячей пластины // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2021. – № 3.
    Bibik E.Yu., Kurbanov L.I., Grigoryan S.A., Krivokolysko D.S., Kudrina M.A., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Analgesic activity of new derivatives of sulfur-containing di-tetrahydropyridines in the hot plate test B // Bulletin of Siberian Medicine. – 2021. – № 3.
12. Бочева А.А. Исследование антипиретической активности новых частично гидрированных пиридинов, производных α-цианотиоацетамида / А.А. Бочева, С.Г. Кривоколыско // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей 81-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 19–21 апреля 2023 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. – С. 425-426.
    Bocheva A.A. Study of antipyretic activity of new partially hydrogenated pyridines, derivatives of α-cyanothioacetamide / A.A. Bocheva, S.G. Krivokolysko // Actual problems of experimental and clinical medicine: Collection of articles of the 81st International scientific and practical conference of young scientists and students, Volgograd, April 19-21, 2023 // Bulletin of Siberian medicine. – Volgograd: Volgograd State Medical University, 2023. – P. 425-426.
13. Исследование болеутоляющей активности новых частично гидрированных пиридинов, производных α-цианотиоацетамида, в формалиновом тесте / А.А. Бочева, С.Г. Кривоколыско, К.А. Фролов, В.В. Доценко // Санкт-Петербургские научные чтения – 2022 : Сборник тезисов IX Международного Молодежного Медицинского Конгресса, Санкт-Петербург, 07–09 декабря 2022 года. – СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2022. – С. 340.
    Study of analgesic activity of new partially hydrogenated pyridines, derivatives of α-cyanothioacetamide, in the Formalin test / A.A. Bocheva, S.G. Krivokolysko, K.A. Frolov, V.V. Dotsenko // St. Petersburg Scientific Readings-2022: Collection of abstracts of the IX International Youth Medical Congress, St. Petersburg, December 7-9, 2022. – SPb.: Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 2022. – P. 340.
14. Исследование болеутоляющей активности новых частично гидрированных пиридинов, производных α-цианотиоацетамида, в тесте тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду / А.А. Бочева, С.Г. Кривоколыско, К.А. Фролов, В.В. Доценко // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической

медицины – 2023: Сборник тезисов LXXXIV научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 01–27 апреля 2023 года. – СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2023. – С. 344-345.
Study of analgesic activity of new partially hydrogenated pyridines, derivatives of α-cyanothioacetamide, in the tail thermal immersion test when immersed in hot water / A.A. Bocheva, S.G. Krivokolysko, K.A. Frolov, V.V. Dotsenko // Actual issues of experimental and clinical medicine-2023: Collection of abstracts of the LXXXIV scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, April 01-27, 2023. – SPb.: Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 2023. – P. 344-345.

15. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
Habriev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmako-logicheskikh sredstv. – M.: Medicine; 2005. – 832 p.
16. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ от 12.04.2010 https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.
Federal Law «On Circulation of Medicines» № 61-FZ dated 12.04.2010 https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.
17. Руководство ARRIVE (Исследования на животных: Отчеты об экспериментах на животных) [Электронный ресурс] : https://arriveguidelines.org/arrive-guidelines/study-design/1a/explanation.
ARRIVE Guide (Animal Studies: Reports of Animal Experiments) [E-resource]: https://arriveguidelines.org/arrive-guidelines/study-design/1a/explanation.
18. Festing M.F., Altman D.G. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals // ILAR journal. – 2002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12391400.
19. Percie du Sert N., Bamsey I., Bate S.T., Berdoy M., Clark R.A., Cuthill I., Fry D., Karp N.A., Macleod M., Moon L., Stanford S.C., Lings B. The Experimental Design Assistant // PLoS Biol. – 2017. doi: 10.1371/journal.pbio.2003779.
20. Луговик И.А., Макарова М.Н. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1 000 аутбредных крыс // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – № 1. https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01.
Lugovik I.A., Makarova M.N. Toxicological studies. Reference intervals of mass coefficients of internal organs in a sample of 1000 outbred rats. Laboratory animals for scientific research. – 2021. – № 1. https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01.
21. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. – СПб.: НОТ, 2015. – 618 с.
Agayants I.M. Basics of statistics in the world of chemistry: Processing of experimental data. – SPb.: NOT, 2015. – 618 p.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.04.2025.
The article was accepted for publication 12.04.2025.

❑❑❑