Оригинальное исследование
УДК 615.076.9
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-9

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ 4-(2-ФУРИЛ)-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ

Владислав Сергеевич Суббота[1]✉, Елена Юрьевна Бибик[2], Сергей Геннадиевич Кривоколыско[3]

[1,2]Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия
[1]✉projorik56@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-6050-4031
[2]helen_bibik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2622-186X
[3]Луганский государственный университет имени Владимира Даля, Луганск, Россия, ksg-group-lugansk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9879-9217

Аннотация. Высокая частота встречаемости депрессии, а также недостаточный профиль безопасности подавляющего большинства современных тимоаналептиков актуализируют поиск новых психоактивных лекарственных препаратов из группы антидепрессантов среди наиболее эффективных и безопасных фурилированных 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолов. Ранее проведены исследования с целью оценки в эксперименте антидепрессантной активности соединений в тестах подвешивания за хвост, вынужденного плавания по Порсолту, темно-светлой камеры и галоперидоловой каталепсии (препараты сравнения – амитриптилин и флуоксетин). Для образцов-лидеров по эффективности (d02-20, AZ-127, AZ-128) проведено изучение острой пероральной токсичности с использованием предельной дозы 2000 мг/кг. В эксперименте не погибло ни одно животное. Наблюдение в течение 14 дней не показало никаких отклонений в регистрируемых показателях (потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведение, реакция на внешние раздражители (тактильные, болевые, звуковые, световые), прирост в весе). 28-дневное введение соединений с исследованием патоморфологических, гематологических и биохимических показателей через 1 сутки и через 14 суток по завершении эксперимента не выявило изменений в данных показателях и подтвердило высокую безопасность средств при длительном применении в широком диапазоне доз (5, 50 и 500 мг/кг). Статистически значимых отклонений от показателей контрольных групп выявить не удалось ни в одном из тестов по изучению токсичности. Соединения были отнесены к малотоксичным – 5 класс с LD50 > 2000 мг/кг.

Ключевые слова: антидепрессант, доклиническое исследование, острая токсичность, субхроническая токсичность, фурилированные дигидропридин-2-тиолы, крысы

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Министерства образования науки России по теме: «Синтез, свойства, биологическая активность новых азот-, кислород-, сера- и селеносодержащих гетероциклических соединений, производных метиленактивных нитрилов» (шифр «FREE-2026-0003»), а также при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минздрава России по теме: «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических производных цианотиоацетамида отечественного производства» (шифр «ZUNP-2024-0002»).

Для цитирования: Суббота В.С. Доклиническое исследование безопасности новых серосодержащих 4-(2-фурил)-1,4-дигидропиридинов / В.С. Суббота, Е.Ю. Бибик, С.Г. Кривоколыско // Дальневосточный медицинский журнал. – 2026. – № 2. – С. 58-67. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-9.

PRECLINICAL STUDY OF NEW SULFUR-CONTAINING 4-(2-FURYL)-1,4-DIHYDROPYRIDINES SAFETY

Vladislav S. Subbota[1]✉, Elena Yu. Bibik[2], Sergey G. Krivokolysko[3]

[1,2]Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia
[1]✉projorik56@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-6050-4031
[2]helen_bibik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2622-186X
[3]Lugansk Vladimir Dahl State University, Lugansk, Russia, ksg-group-lugansk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9879-9217

Abstract. High incidence of depression, as well as the insufficient safety profile of the vast majority of modern thymoanaleptics, actualize the search for new psychoactive drugs from the group of antidepressants among the most effective and safe furylated 3-cyano-1,4-dihydropyridine-2-thiols. Previously, studies were conducted to experimentally evaluate the antidepressant activity of compounds in tests of tail suspension, forced Porsolt swimming, dark-light chamber and haloperidol catalepsy (comparison drugs – amitriptyline and fluoxetine). Acute oral toxicity was studied using a maximum dose of 2000 mg/kg for the leading efficacy samples (d02-20, AZ-127, AZ-128). No animals died in the experiment. Observation for 14 days did not show any deviations in the recorded indicators (consumption of feed and water, condition of the hair and mucous membranes, behavior, reaction to external stimuli (tactile, painful, sound, light), weight gain). A 28-day administration of the compounds with a study of pathomorphological, hematological and biochemical parameters after 1 day and 14 days after the end of the experiment revealed no changes in these parameters and confirmed the high safety of the drugs with prolonged use in a wide range of doses (5, 50 and 500 mg/kg). Statistically significant deviations from the indicators of the control groups could not be detected in any of the toxicity tests. The compounds were classified as low–toxic – Class 5 with LD50 > 2 000 mg/kg.

Key words: antidepressant, preclinical study, acute toxicity, subchronic toxicity, furylated dihydropridine-2-thiols, rats

Financial. The work was carried out with the financial support of research work within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation on the topic: «Synthesis, properties, biological activity of new nitrogen, oxygen, sulfur- and selenium-containing heterocyclic compounds, derivatives of methylene-active nitriles» (code «FREE-2026-0003»), as well as with the financial support of research work within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: «Search for new highly effective and safe medications among previously unknown heterocyclic cyanothioacetamide derivatives of domestic production» (code «ZUNP-2024-0002»).

For citation: Subbota V.S. Preclinical study of new sulfur-containing 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridines safety / V.S. Subbota, E.Yu. Bibik, S.G. Krivokolysko // Far Eastern medical journal. – 2026. – № 2. – P. 58-67. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-9.

Эффективность и безопасность препаратов – два столпа, на которых держится фармакология. Антидепрессанты по частоте назначения и использования в клинической практике среди всех психотропных лекарств занимают второе место после анксиолитиков, что обусловлено большой распространенностью депрессий и субдепрессий у населения развитых стран. Несмотря на сравнительно обширный арсенал антидепрессантов, последние, к сожалению, в своем большинстве не отвечают современным требованиям безопасности, что приводит к снижению приверженности пациента к фармакотерапии, затрудняет лечение коморбидной патологии [1, 2]. Вышеописанные принципы фармакотерапии формируют главный критерий использования лекарственных препаратов — соотношение «польза – вред», что особенно важно с точки зрения государственных гарантий получения населением безопасных (прежде всего в токсикологическом отношении), эффективных и доступных лекарственных средств [2-4].

Данные факторы приводят к актуализации поиска новых безопасных психоактивных лекарственных препаратов. Перспективным исходным химическим реагентом в процессе тонкого органического синтеза новых фармакологически активных молекул представляется альфа-цианотиоацетамид как доступный и химически активный агент, что подтверждается большим количеством соответствующих научных трудов [5-9].

В минувшем десятилетии НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. В. Даля достигла больших успехов в области тонкого органического синтеза перспективных фармакологически активных соединений из ряда производных дигидропиридин-2-тиола, 3-аминотиено[2,3-b] пиридинов и других [5-14]. Сотни дериватов были подвергнуты виртуальному биоскринингу с целью определения потенциального спектра активности. Критериями отбора соединений на данном этапе являлись потенциальные высокий аффинитет и количество биологических мишеней (рецепторов, транспортеров, регуляторных белков, каналов, ферментов и др.) в пределах центральной нервной системы, укладывающихся в ведущие современные концепции понимания патогенеза депрессии (моноаминовая, нейротрофическая, глиальная теории). Отобраны 8 образцов, являющихся фурилированными дигидропиридн-2-тиолами со следующими лабораторными шифрами: d02-20, CV-103, AZ-381, AZ-127, d02-26, CV-133, AZ-618, AZ-128. Проведены классические поведенческие фармакологические тесты с целью определения in vivo спектра психотропной активности соединений – тест подвешивания за хвост, вынужденного плавания по Порсолту, темно-светлой камеры и галоперидоловой каталепсии [15-18]. Химические формулы соединений представлены на рисунке.

В тесте подвешивания за хвост производные цианотиоацетамида показали тимоаналептическую активность в диапазоне 115-144 % от активности флуоксетина. При исследовании анксиолитических свойств соединений в тесте темно-светлой камеры производные дигидропиридин-2-тиола показали активность в диапазоне 46,63-193,76 % от активности

амитриптилина. В условиях эксперимента вынужденного плавания по Порсолту соединения показали активность в диапазоне 36,64-296 % от активности флуоксетина. В тесте галоперидоловой каталепсии образцы показали антидепрессантную активность в диапазоне 86,36-152 % от активности флуоксетина

На данном этапе реализации научно-исследовательской работы мы уже располагаем данными о высокой тимоаналептической активности отдельных образцов, подтвержденными 4-мя экспериментами. Лидеры минувших экспериментальных моделей были отобраны и рекомендованы для изучения уровня токсичности – AZ-127, AZ-128, d02-20.

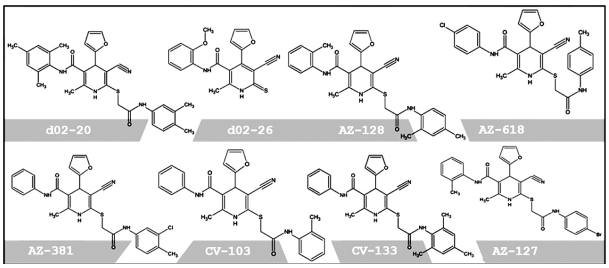


Рис. Химическая структура изучаемых образцов

Цель исследования – определение острой и субхронической пероральной токсичности образцов-лидеров по антидепрессантной активности у крыс.

Материалы и методы

На этапе апробации методик были проведены исследования эффективной дозы экспериментальных образцов. Нами был выбран диапазон доз от 0,2 мг до 10 мг на 1 кг веса животного. В диапазоне доз 0,2 мг – 1 мг шаг составлял 0,2 мг. В диапазоне доз от 1 мг до 10 мг шаг составлял 1 мг. Эффективность образцов и достоверность различий показателей опытных и контрольной групп возрастает пропорционально повышению дозы до 5 мг/кг (дозозависимый эффект), а в дальнейшем повышается с выбранным шагом дозы с различиями, не удовлетворяющими требования необходимого уровня достоверности результатов биомедицинских исследований. Соответственно, терапевтической дозой доклинических исследований эффективности соединений определена доза 5 мг/кг. Такую же дозу использовали в качестве начальной при определении субхронической токсичности.

Животные (белые беспородные крысы обоих полов в количестве 120 голов) для изучения токсичности соединений получены из вивария ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России в осеннеезимний период. В виварии животных содержали в соответствии с требованиями актуальной нормативной документации в условии естественной смены светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. Эксперименты одобрены комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России (протокол № 2 от 23.09.2025). Исследования проведены на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии с соблюдением всех технических условий (Межгосударственные стандарты Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации (МГС) ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами») и в соответствии с утвержденным протоколом исследования и рекомендациями по проведению доклинических исследований [15]. Согласно рекомендации Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» были сформированы критерии включения и исключения подопытных животных. Учитывались их вес, возраст, поведенческая и двигательная активность, состояние шерстяного покрова, отсутствие признаков травматизации и воспаления кожных покровов и т. д.

Исследование безопасности применения фурилированных дигидропиридин-2-тиолов проводили в тестах острой и субхронической пероральной токсичности. Острую пероральную токсичность определяли согласно Межгосударственного стандарта Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации (МГС) ГОСТ 34557-2019 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении. Метод «вверх и вниз»». Согласно п. 7.2 и п. 7.3.1 ГОСТ 34557–2019 проведено испытание предельной дозы 2 000 мг/кг. Режим дозирования был выбран из этических соображений и с целью минимизации количества экспериментальных животных. Мы располагаем большим количеством данных о токсичности родственных соединений более, чем на 95 % сходных по строению молекулы, поэтому исследование меньших доз было опущено. Изучение токсичности препаратов при пероральном дозировании 5 000 мг/кг и выше не осуществлялось ввиду отсутствия на то веских оснований (согласно п. 7.2 и п. 7.3.1 ГОСТ 34557–2019) – предполагаемая высшая суточная доза на основании полученных ранее данных об эффективности соединений составляет 5 мг/кг. Исследование проведено на 20 белых беспородных самках крыс массой 200-220 г. Крысы были распределены на 4 группы по 5 животных: контрольная (получали 1 мл дистиллированной воды) и 3 опытные группы (получали образцы d02-20, AZ-127, AZ-128 в дозе 2 000 мг/кг в виде суспензии с 1 % крахмала). Воду и образцы животные получали внутрижелудочно через зонд. Из каждой группы на первом этапе эксперимента участвовало по 1 животному, которые получали соединения в дозе 2 000 мг/кг и воду дистиллированную в соответствии

с принадлежностью к той или иной группе. Далее в течение 48 ч за ними производили тщательное наблюдение. В случае выживания животных, в эксперимент включали остальных крыс. На втором этапе эксперимента наблюдение за всеми особями составляло 14 дней.

Исследование субхронической пероральной токсичности производили в 28-дневном тесте согласно руководству для проведения доклинических исследований. В эксперименте приняли участие 100 животных массой 200-220 г, разделенных на 10 групп по 10 крыс: контрольная и 9 опытных групп. Животные группы контроля получали по 1 мл дистиллированной воды. На каждый исследуемый образец (AZ-127, AZ-128, d02-20) приходилось 3 опытные группы соответственно дозе введения (не менее 3 доз согласно нормативной документации): 5 мг/кг, 50 мг/кг и 500 мг/кг. Как одна из доз обязательна к изучению терапевтическая или высшая суточная (в данном случае 5 мг/кг). Нормативная документация, руководства по доклиническим исследованиям рекомендуют при выборе доз руководствуются результатами, полученными при исследовании острой или других видов токсичности фармакологического вещества, а также максимальными суточными дозами, в которых фармакологическое вещество рекомендовано для клинического изучения. Фурилированные производные 1,4-динидропиридин-2-тиола более десятилетия изучаются нами в аспектах эффективности и безопасности. Располагая данными о токсичности нескольких сотен родственных соединений нами был выбран достаточно широкий диапазон доз – десяти- и стократное увеличение высшей суточной дозы, что также коррелирует с методами изучения хронической и субхронической пероральной токсичности соединений авторитетными коллегами [7, 15, 19]. Вещества вводились внутрижелудочно через зонд ежедневно, в одно и то же время. За животными производили тщательное наблюдение в течение всего эксперимента. Через 24 ч после крайнего введения соединений половина животных каждой группы подверглась вскрытию для оценки патоморфологических (макроскопические изменения внутренних органов), гематологических (гематокрит, гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимических (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, мочевина, глюкоза, общий белок, креатинин, холестерин) показателей. За оставшимися животными наблюдали в течение 14 дней, после чего подвергали тем же манипуляциям. Регистрировали следующие параметры: потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведение, реакцию на внешние раздражители (тактильные, болевые, звуковые, световые). Один раз в неделю животных взвешивали. Кровь у животных забирали из хвостовой вены. Исследования крови проводили с помощью Фотометра Solar PM 2111.

Для статистической оценки полученных данных в ходе исследования использовали программу Microsoft Excel 2019, онлайн-калькулятор для расчета статистических критериев https://medstatistic.ru/calculators.html, а также лицензионную программу Statistica 10.0 for Windows. При статистической обработке количественных показателей нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку характер распределения переменных отличался от нормального, для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При изучении острой пероральной токсичности не погибло ни одно животное как на первом, так и на втором этапе эксперимента. Все визуально регистрируемые параметры были в пределах нормы в течение всего времени наблюдения за животными. Потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведение, реакция на внешние раздражители (тактильные, болевые, звуковые, световые), а также прирост в весе достоверно не отличались от крыс группы контроля.

Во время исследования субхронической пероральной токсичности не погибло ни одно животное. Все визуально регистрируемые параметры были в пределах нормы в течение всего времени наблюдения за животными. Потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, а также прирост в весе достоверно не отличались от группы контроля. Крысы опытных групп были активнее группы контроля, чаще предпринимали попытки сбежать.

Патоморфологическая картина внутренних органов животных опытных групп была сопоставима с таковой у контрольной группы как по окончании эксперимента, так и через 14 суток после его завершения, что свидетельствует об отсутствии токсического, воспалительного или дегенеративного воздействия исследуемого вещества на морфологическую структуру тканей. Ни в одной из групп не выявлено признаков патологических изменений, указывающих на системную или органоспецифическую токсичность.

Центральная нервная система. Мозг интактен: сохранены анатомическая симметрия полушарий и нормальная форма, что исключает наличие объемных процессов, отека или смещения срединных структур. Цвет серого и белого вещества соответствует физиологической норме — равномерно серовато-розовый, без очагов побледнения (ишемии) или гиперемии (гемолиза/воспаления). Поверхность мозга гладкая, извилины четко выражены, борозды не расширены, что указывает на отсутствие атрофических или отечных изменений. Консистенция ткани упругая, однородная, без признаков размягчения или уплотнения, характерных для дегенеративных или воспалительных

процессов. Эти данные позволяют сделать вывод об отсутствии нейротоксического влияния препарата.

Сердечно-сосудистая система. Сердце имеет нормальные размеры и форму; желудочки симметричны, их стенки не утолщены, что исключает развитие компенсаторной гипертрофии. Эндокард и эпикард гладкие, без экссудата, тромбов или фибринозных наложений. Цвет миокарда соответствует норме – темно-красный, однородный, без участков бледности или геморрагий, что подтверждает отсутствие ишемии, инфаркта или миокардита.

Дыхательная система. Легкие розового цвета, упругие, легко спадаются при надавливании, что свидетельствует о сохранении эластичности альвеолярной ткани. Поверхность гладкая, без спаек, узлов, консолидаций или участков уплотнения. Отсутствие пенообразных или гнойных выделений при компрессии указывает на отсутствие отека легких, бронхопневмонии или других форм воспалительного поражения.

Печень. Орган имеет гладкую капсулу, не увеличен в размерах, край острый – признак отсутствия застойной или метаболической гепатомегалии. Цвет ткани – насыщенный темно-вишневый, консистенция упругая, что соответствует нормальной гепатоцитарной архитектуре. На разрезе отсутствуют узелки, кисты, очаги некроза, жировой дистрофии или фиброза, что подтверждает сохранность функциональной целостности паренхимы.

Селезенка. Не увеличена, имеет характерный темно-бордовый цвет, капсула гладкая, без спаек. На разрезе пульпа однородная, без признаков гиперплазии, инфарктов или лимфоидной инфильтрации, что указывает на отсутствие иммунной активации или системного воспаления.

Почки. Симметричные, с легко отделяющейся капсулой, что исключает перинефральный фиброз или хроническое воспаление. Граница между корковым и мозговым слоями четко выражена, поверхность гладкая. Отсутствие камней, кист, кровоизлияний, очагов ишемии или некроза подтверждает сохранность нефронной структуры и отсутствие нефротоксического действия.

Надпочечники. Имеют типичную каплевидную форму, не увеличены, цвет – желто-коричневый, что соответствует нормальной липидной насыщенности коркового слоя. На разрезе четко дифференцированы корковое и мозговое вещество, без признаков гиперплазии, геморрагий или атрофии, что указывает на отсутствие стресс-индуцированной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Щитовидная железа. Не увеличена, мягкая, красно-коричневого цвета, без спаек, узелков или кист. Такая морфология исключает тиреоидную гиперплазию, аутоиммунное поражение или деструктивные изменения, связанные с нарушением гормонального гомеостаза.

Желудочно-кишечный тракт. Слизистая оболочка желудка бледно-розовая, складчатость выражена, без эрозий, язв, кровоизлияний или перфораций. Тонкая и толстая кишка имеют розовую, гладкую слизистую без петехий, эрозий или отека; просвет не сужен, перистальтическая архитектура сохранена. Брыжеечные лимфатические узлы не увеличены, что исключает реактивную лимфаденопатию и локальное воспаление.

Поджелудочная железа. Имеет диффузное строение, серовато-розового цвета, мягкая, дольчатая. Отсутствие очагов некроза, кровоизлияний, кальцинатов или фиброза подтверждает сохранность экзокринной и эндокринной функции.

Мочевыделительная система. Мочевой пузырь пустой, стенка не утолщена, слизистая гладкая, без признаков цистита, песка, камней или крови, что указывает на отсутствие уротоксического эффекта.

Репродуктивная система. Семенники симметричные, беловато-розовые, упругие – признак сохранной сперматогенной функции. Яичники не увеличены, гладкие, с характерными желтыми телами, что свидетельствует о нормальном овариальном цикле. Матка не утолщена, просвет соответствует фазе цикла, слизистая розовая, содержимое представлено лишь следами слизи, без признаков эндометрита или гиперплазии.

Биохимические и гематологические показатели не имели статистически значимых различий у опытных и контрольной группы во все исследуемые сроки наблюдения и представлены в таблицах 1-4, соответственно.

Таблица 1 – Биохимические показатели крови крыс контрольной и опытных групп через 24 ч после введения крайней дозы

Группа	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	ЩФ, ед./л	Холестерин, ммоль/л	Белок общий, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Билирубин общий, мкмоль/л
Контроль	39±0,6	6,1±0,11	110,3±1	54,5±0,2	98,2±1,1	2,6±0,1	69,1±0,5	2,9±0,1	1,1±0,05
AZ-127 5 мг/кг	39,3±0,6	6,1±0,12	113±1,1	55,1±0,4	99,3±0,7	2,6±0,1	69,9±0,5	3±0,1	1,1±0,05
AZ-127 50 мг/кг	39,7±0,6	6,25±0,12	112,7±0,8	54,1±0,4	99,7±0,8	2,6±0,1	69,8±0,7	2,9±0,1	1,05±0,05
AZ-127 500 мг/кг	41±0,4	6,3±0,11	105,9±1	54,3±0,4	101,1±0,8	2,8±0,1	70,2±0,4	3±0,2	1,1±0,05
AZ-128 5 мг/кг	38,1±0,3	5,95±0,1	109,9±1,1	54,8±0,5	99,2±1,1	2,5±0,1	69,5±0,4	3,1±0,1	1,05±0,05
AZ-128 50 мг/кг	39,2±0,6	6±0,12	110,3±1	54,7±0,2	99,9±0,8	2,7±0,1	69,1±0,3	2,75±0,1	1,1±0,05
AZ-128 500 мг/кг	39,9±0,5	6,15±0,1	111,9±1	57,8±0,2	101,7±0,9	2,7±0,1	69,1±0,5	2,9±0,1	1,15±0,05
d02-20 5 мг/кг	38,9±0,4	6,1±0,12	113,5±1,2	54±0,4	96,9±1	2,75±0,1	70,1±0,7	2,85±0,1	1,1±0,05
d02-20 50 мг/кг	39±0,3	6,25±0,13	114,2±0,6	54,9±0,2	97,4±0,9	2,65±0,1	69,6±0,3	2,9±0,2	1,1±0,05
d02-20 500 мг/кг	38,8±0,5	6,25±0,11	113,8±0,7	56,8±0,4	100,4±1	2,55±0,1	69,2±0,1	2,75±0,1	1,15±0,05

Таблица 2 – Гематологические показатели крови крыс контрольной и опытных групп через 24 ч после введения крайней дозы

Группа	Лейкоциты, $\times 10^9$/л	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Гранулоциты, %	Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Тромбоциты, $\times 10^9$/л	Ретикулоциты, %	СОЭ, мм/час
Контроль	7,12±0,1	64,1±0,5	4,1±0,1	32±0,4	8,1±0,1	121±1,1	47±0,6	504±8	2,5±0,2	1,7±0,05
AZ-127 5 мг/кг	7,12±0,2	64,2±0,6	4,1±0,2	31,9±0,3	8,2±0,2	121,5±1,2	46,6±0,5	517±7	2,5±0,2	1,8±0,1
AZ-127 50 мг/кг	7,23±0,1	64,2±0,5	4,1±0,1	32±0,5	8,1±0,1	120,1±1,1	47,6±0,5	509±8	2,6±0,2	1,6±0,05
AZ-127 500 мг/кг	7,34±0,1	64,2±0,4	4,2±0,1	32,2±0,4	8,05±0,1	122±1,1	47±0,7	499±5	2,5±0,1	1,6±0,05
AZ-128 5 мг/кг	7,09±0,2	64,1±0,5	4,2±0,1	31,8±0,3	8,25±0,1	121,4±0,8	46,3±0,6	511±6	2,6±0,2	1,7±0,05
AZ-128 50 мг/кг	7,11±0,2	64,25±0,4	4,2±0,2	32±0,3	8,05±0,2	120,9±1,1	47,3±0,5	520±7	2,5±0,2	1,7±0,05
AZ-128 500 мг/кг	7,25±0,2	64,1±0,6	4,1±0,1	32±0,4	8,1±0,2	123,4±0,9	47,3±0,5	522±8	2,5±0,2	1,7±0,05
d02-20 5 мг/кг	7,33±0,2	64,1±0,7	4,1±0,1	32,2±0,3	8,2±0,1	121±1,1	47±0,3	515±7	2,6±0,2	1,8±0,05
d02-20 50 мг/кг	7,37±0,2	64,1±0,4	4,05±0,2	32,1±0,4	8,25±0,1	119,6±0,9	47±0,3	501±12	2,5±0,1	1,6±0,05
d02-20 500 мг/кг	7,39±0,2	64,05±0,5	4,05±0,1	32±0,4	8,1±0,2	121±0,9	47,2±0,4	513±4	2,5±0,2	1,7±0,05

Таблица 3 – Биохимические показатели крови крыс контрольной и опытных групп через 14 суток после введения крайней дозы

Группа	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	ЩФ, ед./л	Холестерин, ммоль/л	Белок общий, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Билирубин общий, мкмоль/л
Контроль	39,2±0,6	6.12±0,11	110,8±1,0	54,7±0,2	98,5±1,1	2,61±0,1	69,3±0,5	2,92±0,1	1,11±0,05
AZ-127 5 мг/кг	39,5±0,6	6,13±0,12	113,4±1,1	55,3±0,4	99,6±0,7	2,62±0,1	70,1±0,5	3,02±0,1	1,11±0,05
AZ-127 50 мг/кг	40,0±0,6	6,27± 0,12	112,3±0,8	54,3±0,4	99,2±0,8	2,62±0,1	70,0±0,7	2,92±0,1	1,06±0,05
AZ-127 500 мг/кг	41,2±0,4	6,32±0,11	106,2±1,0	54,5±0,4	101,3±0,8	2,82±0,1	70,4±0,4	3,02±0,2	1,11±0,05
AZ-128 5 мг/кг	38,3±0,3	5,97±0,10	110,2±1,1	55,0±0,5	99,5±1,1	2,51±0,1	69,7±0,4	3,12±0,1	1,06±0,05
AZ-128 50 мг/кг	39,4±0,6	6,02±0,12	110,6±1,0	54,9±0,2	100,2±0,8	2,71±0,1	69,3±0,3	2,77±0,1	1,11±0,05
AZ-128 500 мг/кг	40,1±0,5	6,17±0,10	112,2±1,0	58,0±0,2	102,0±0,9	2,72±0,1	69,3±0,5	2,92±0,1	1,16±0,05
d02-20 5 мг/кг	39,1±0,4	6,12±0,12	113,8±1,2	54,2±0,4	97,2±1,0	2,77±0,1	70,3±0,7	2,87±0,1	1,11±0,05
d02-20 50 мг/кг	39,2±0,3	6,27±0,13	114,5±0,6	55,1±0,2	97,7±0,9	2,67±0,1	69,8±0,3	2,92±0,2	1,11±0,05
d02-20 500 мг/кг	39,0±0,5	6,27±0,11	114,1±0,7	57,0±0,4	100,7±1,0	2,57±0,1	69,4±0,1	2,77±0,1	1,16±0,05

Таблица 4 – Гематологические показатели крови крыс контрольной и опытных групп через 14 суток после введения крайней дозы

Группа	Лейкоциты, $\times 10^9$/л	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Гранулоциты, %	Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Тромбоциты, $\times 10^9$/л	Ретикулоциты, %	СОЭ, мм/ч
Контроль	7,15±0,1	64,3±0,5	4,12±0,1	32,1±0,4	8,13±0,1	121,4±1,1	47,2±0,6	506±8	2,5±0,1	1,71±0,05
AZ-127 5 мг/кг	7,14±0,2	64,4±0,6	4,12±0,2	32,0±0,3	8,23±0,2	121,9±1,2	46,8±0,5	519±7	2,5±0,2	1,81±0,1
AZ-127 50 мг/кг	7,26±0,1	64,4±0,5	4,12±0,1	32,1±0,5	8,13±0,1	120,5±1,1	47,8±0,5	511±8	2,6±0,1	1,61±0,05
AZ-127 500 мг/кг	7,37±0,1	64,4±0,4	4,22±0,1	32,3±0,4	8,08±0,1	122,4±1,1	47,2±0,7	501±5	2,5±0,1	1,61±0,05
AZ-128 5 мг/кг	7,12±0,2	64,3±0,5	4,22±0,1	31,9±0,3	8,28±0,1	121,8±0,8	46,5±0,6	513±6	2,6±0,1	1,71±0,05
AZ-128 50 мг/кг	7,14±0,2	64,4±0,4	4,22±0,2	32,1±0,3	8,08±0,2	121,3±1,1	47,5±0,5	522±7	2,5±0,2	1,71±0,05
AZ-128 500 мг/кг	7,28±0,2	64,3±0,6	4,12±0,1	32,1±0,4	8,13±0,2	123,8±0,9	47,5±0,5	524±8	2,5±0,2	1,71±0,05
d02-20 5 мг/кг	7,36±0,2	64,3±0,7	4,12±0,1	32,3±0,3	8,23±0,1	121,4±1,1	47,1±0,3	517±7	2,6±0,1	1,81±0,05
d02-20 50 мг/кг	7,40±0,2	64,3±0,4	4,07±0,2	32,2±0,4	8,28±0,1	120,0±0,9	47,2±0,3	503±12	2,5±0,1	1,61±0,05
d02-20 500 мг/кг	7,42±0,2	64,2±0,5	4,07±0,1	32,1±0,4	8,13±0,2	121,4±0,9	47,4±0,4	515±4	2,5±0,2	1,71±0,05

Таким образом, комплексная патоморфологическая оценка всех исследованных органов подтверждает отсутствие морфологических отклонений от нормы в опытных группах по сравнению с контролем, что позволяет заключить о высоком уровне безопасности исследуемых средств в применяемых дозах и режимах введения. Показатели весовых органов представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели весовых органов у крыс опытных и контрольной группы

Группа	Орган	Масса органа, г		Масса тела, г		Коэффициент (г веса органа / кг веса крысы)	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀
Контроль	печень	7,94±0,24	7,42±0,22	220±6,1	200±5,3	36,1±1,08	37,1±1,11
	почки (обе)	1,50±0,05	1,31±0,04			6,82±0,20	6,55±0,20
	сердце	0,858±0,03	0,760±0,02			3,90±0,12	3,80±0,11
	селезенка	0,792±0,02	0,760±0,02			3,60±0,11	3,80±0,11
	надпочечники (оба)	0,0264±0,0008	0,0300±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,958±0,06	1,728±0,05			8,90±0,27	8,64±0,26
	яички / яичники (оба)	2,948±0,09	0,0540±0,0016			13,40±0,40	0,270±0,008
AZ-127 5 мг/кг	печень	7,89±0,24	7,52±0,23	220±5,8	200±4,2	35,86±1,08	37,60±1,13
	почки (обе)	1,52±0,05	1,30±0,04			6,91±0,21	6,50±0,20
	сердце	0,864±0,03	0,752±0,02			3,93±0,12	3,76±0,11
	селезенка	0,803±0,02	0,755±0,02			3,65±0,11	3,78±0,11
	надпочечники (оба)	0,0259±0,0008	0,0297±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,948±0,06	1,740±0,05			8,85±0,27	8,70±0,26
	яички / яичники (оба)	2,921±0,09	0,0533±0,0016			13,28±0,40	0,270±0,008
AZ-127 50 мг/кг	печень	8,01±0,24	7,33±0,22	220±7,4	200±5,9	36,41±1,09	36,65±1,10
	почки (обе)	1,49±0,04	1,32±0,04			6,77±0,20	6,60±0,20
	сердце	0,850±0,03	0,771±0,02			3,86±0,12	3,86±0,12
	селезенка	0,781±0,02	0,772±0,02			3,55±0,11	3,86±0,12
	надпочечники (оба)	0,0268±0,0008	0,0294±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,972±0,06	1,715±0,05			8,96±0,27	8,58±0,26
	яички / яичники (оба)	2,962±0,09	0,0548±0,0016			13,46±0,40	0,270±0,008
AZ-127 500 мг/кг	печень	7,87±0,24	7,49±0,22	220±6,6	200±6,2	35,77±1,07	37,45±1,12
	почки (обе)	1,51±0,05	1,29±0,04			6,86±0,21	6,45±0,19
	сердце	0,869±0,03	0,751±0,02			3,95±0,12	3,76±0,11
	селезенка	0,800±0,02	0,770±0,02			3,64±0,11	3,85±0,12
	надпочечники (оба)	0,0260±0,0008	0,0305±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,940±0,06	1,738±0,05			8,82±0,26	8,69±0,26
	яички / яичники (оба)	2,915±0,09	0,0535±0,0016			13,25±0,40	0,270±0,008
AZ-128 5 мг/кг	печень	7,98±0,24	7,36±0,22	220±4,3	200±6,2	36,27±1,09	36,80±1,10
	почки (обе)	1,48±0,04	1,33±0,04			6,73±0,20	6,65±0,20
	сердце	0,862±0,03	0,766±0,02			3,92±0,12	3,83±0,11
	селезенка	0,785±0,02	0,751±0,02			3,57±0,11	3,76±0,11
	надпочечники (оба)	0,0267±0,0008	0,0291±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,965±0,06	1,718±0,05			8,93±0,27	8,59±0,26
	яички / яичники (оба)	2,957±0,09	0,0543±0,0016			13,44±0,40	0,270±0,008
AZ-128 50 мг/кг	печень	7,85±0,24	7,50±0,23	220±6,3	200±3,9	35,68±1,07	37,50±1,13
	почки (обе)	1,50±0,05	1,30±0,04			6,82±0,20	6,50±0,20
	сердце	0,849±0,03	0,753±0,02			3,86±0,12	3,77±0,11
	селезенка	0,801±0,02	0,771±0,02			3,64±0,11	3,86±0,12
	надпочечники (оба)	0,0261±0,0008	0,0298±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,942±0,06	1,735±0,05			8,83±0,26	8,68±0,26
	яички / яичники (оба)	2,931±0,09	0,0546±0,0016			13,32±0,40	0,270±0,008
AZ-128 500 мг/кг	печень	8,03±0,24	7,34±0,22	220±6,7	200±6,0	36,50±1,10	36,70±1,10
	почки (обе)	1,52±0,05	1,32±0,04			6,91±0,21	6,60±0,20
	сердце	0,866±0,03	0,769±0,02			3,94±0,12	3,85±0,12
	селезенка	0,788±0,02	0,758±0,02			3,58±0,11	3,79±0,11
	надпочечники (оба)	0,0269±0,0008	0,0295±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,970±0,06	1,720±0,05			8,95±0,27	8,60±0,26
	яички / яичники (оба)	2,971±0,09	0,0538±0,0016			13,50±0,41	0,270±0,008
d02-20 5 мг/кг	печень	7,90±0,24	7,48±0,22	220±6,6	200±6,2	35,91±1,08	37,40±1,12
	почки (обе)	1,49±0,04	1,32±0,04			6,77±0,20	6,60±0,20
	сердце	0,853±0,03	0,755±0,02			3,88±0,12	3,78±0,11
	селезенка	0,798±0,02	0,752±0,02			3,63±0,11	3,76±0,11
	надпочечники (оба)	0,0266±0,0008	0,0293±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,960±0,06	1,730±0,05			8,91±0,27	8,65±0,26
	яички / яичники (оба)	2,935±0,09	0,0541±0,0016			13,34±0,40	0,270±0,008
d02-20 50 мг/кг	печень	7,96±0,24	7,38±0,22	220±7,1	200±5,6	36,18±1,09	36,90±1,11
	почки (обе)	1,51±0,05	1,29±0,04			6,86±0,21	6,45±0,19
	сердце	0,861±0,03	0,764±0,02			3,91±0,12	3,82±0,11
	селезенка	0,790±0,02	0,768±0,02			3,59±0,11	3,84±0,12
	надпочечники (оба)	0,0262±0,0008	0,0303±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,946±0,06	1,722±0,05			8,85±0,27	8,61±0,26
	яички / яичники (оба)	2,952±0,09	0,0537±0,0016			13,42±0,40	0,270±0,008
d02-20 500 мг/кг	печень	8,00±0,24	7,45±0,22	220±6,3	200±6,1	36,36±1,09	37,25±1,12
	почки (обе)	1,48±0,04	1,33±0,04			6,73±0,20	6,65±0,20
	сердце	0,855±0,03	0,770±0,02			3,89±0,12	3,85±0,12
	селезенка	0,806±0,02	0,754±0,02			3,66±0,11	3,77±0,11
	надпочечники (оба)	0,0265±0,0008	0,0296±0,0009			0,120±0,004	0,150±0,005
	мозг	1,968±0,06	1,732±0,05			8,95±0,27	8,66±0,26
	яички / яичники (оба)	2,924±0,09	0,0539±0,0016			13,29±0,40	0,270±0,008

В плане обсуждения полученных результатов представляется возможным акцентировать внимание на том, что предварительный анализ массива данных научной литературы последних лет показывает повышенный интерес исследователей к соединениям класса производных цианотиоацетамида. За минувшее десятилетие отдельные авторы работали над вопросами изучения различных аспектов психотропного действия гетероциклических производных цианотиоацетамида – гидрированные пиридин-2-тиолы, конденсированные производные, в т. ч. гидрированные пиридо[2,1-b]тиадиазины [9].

Коллективом авторов [9] открыто адаптагенное, антидепрессантное, аналептическое, психостимулирующее действие вышеназванных соединений.

Изучением спектра психотропной активности гидрированного пиразоло[c]пиридина ГИЖ-72 занимался Кудряшов Н.В. По результатам проведенных им исследований подтверждено анксиолитическое действие ГИЖ-72. Данные факты в дополнение к заключению о высокой безопасности препаратов указывают на перспективность исследований фурилированных производных частично гидрированных пиридин-2-тиолов, являющихся гетероциклами альфа-цианотиоацетамида. Необходимо детальное исследование всего спектра эффектов соединений на центральную нервную систему, а также их токсичности.

Выводы

Исследование острой пероральной (2 000 мг/кг) и субхронической (5, 50 и 500 мг/кг) токсичности образцов d02-20, AZ-127, AZ-128 позволили отнести их к малотоксичным (5 класс) с LD50>2000 мг/кг. Соединения рекомендуются для дальнейшего исследования мутагенности, эмбриональной токсичности, тератогенности и т. д.

Список источников

1. Доклад о положении дел в области физической активности в мире, 2022 г. [Электронный ресурс]. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2023. — Режим доступа: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366636/9789240067790-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
   The WHO Global status report on physical activity – 2022. [Electronic resource]. – Geneva: World Health Organization, 2023. – Mode of access: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366636/9789240067790-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
2. Давыдов А.Т., Петрова Н.Н., Литвинцев С.В. и др. Современные антидепрессанты, их роль и место в психиатрической и общемедицинской практике // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 49-62. EDN: IARNPB.
   Davydov A.T., Petrova N.N., Litvintsev S.V., et al. Modern antidepressants, their role and place in psychiatric and general medical practice // Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 49-62. EDN: IARNPB.
3. Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 1. – С. 20-28. doi: 10.15690/vramn1107.
   Vazagaeva T.I., Akhapkin R.V., Aleksandrovsky Yu.A. The role of brain-derived neurotrophic factor in the occurrence of antidepressant effects in the treatment of depression // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 20-28. DOI: 10.15690/vramn1107.
4. Мифтахова А.Ф., Никитина И.Л., Габидуллин Р.А. Изучение механизма антидепрессивного действия нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов в тестах нейрофармакологического взаимодействия // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 1 (91). – С. 52-57. EDN: IONIZO.
   Miftakhova A.F., Nikitina I.L., Gabidullin R.A. Study of the mechanism of antidepressant action of a new derivative of 1- (thietanyl-3) imidazoles in neuropharmacological interaction tests // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2021. – Vol. 16, № 1 (91). – P. 52-57. EDN: IONIZO.
5. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., и др. Особенности влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 65-77. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77.
   Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., et al. Features of the influence of individual tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives on the effects of levodopa in the tail suspension test // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 65-77. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77.
6. Бочева А.А. Исследование болеутоляющей активности новых частично гидрированных пиридинов, производных А-цианотиоацетамида в тесте «горячая пластина» // Аспирантские чтения – 2023: молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара. – Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2024. – С. 322-326.

Bocheva A.A. Study of analgesic activity of new partially hydrogenated pyridines, derivatives of α-cyanothioacetamide, in the hot plate test // Postgraduate readings – 2023: young scientists to medicine. Priority areas of science in achieving technological sovereignty: Collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, Samara. – Samara: OOO Printing Association «Standard», 2024. – P. 322-326.

7. Бочев А.В., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Сопоставление in silico и in vivo результатов исследования эмбриотоксического и тератогенного эффектов 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2025. – № 88 (1). – С. 27-32.
Bochev A.V., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. Comparison of in silico and in vivo results of a study of the embryotoxic and teratogenic effects of 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2025. – № 88 (1). – P. 27-32.
8. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., и др. Изучение адаптагенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина // Бюллетень Сибирской Медицины. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 21-28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., et al. Study of the adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives // Bulletin of Siberian Medicine. – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 21-28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
9. Некраса И.А. Оценка антидепрессантного, адаптогенного и аналептического эффекта отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина: обзор результатов собственных исследований // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – Т. 134, № 8. doi: 10.23670/IRJ.2023.134.133.
Nekrasa I.A. Evaluation of the antidepressant, adaptogenic and analeptic effect of individual tetrahydropyrido[2,1-b] [1,3,5]thiadiazine derivatives: a review of the results of our own research // International Research Journal. – 2023. – Vol. 134, № 8. DOI: 10.23670/IRJ.2023.134.133.
10. Исследование поведенческих эффектов новых фосфорилированных тиосемикарбазидов в эксперименте / А.В. Никитина, И.И. Семина, Д.О. Никитин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 3. – С. 68-76. – DOI 10.37489/2587-7836-2023-3-68-76. – EDN JAPWTG.
Study of the behavioral effects of new phosphorylated thiosemicarbazides in an experiment / A.V. Nikitina, I.I. Semina, D.O. Nikitin, et al. // Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. – 2023. – № 3. – P. 68-76. – DOI: 10.37489/ 2587-7836-2023-3-68-76. – EDN JAPWTG.
11. Перспективный антидепрессант среди производных ксантина / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, И.Л. Никитина, Г.Р. Гайсина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 3 (75). – С. 50-54. – EDN XYLGTR.
A promising antidepressant among xanthine derivatives / L.A. Valeeva, G.G. Davlyatova, I.L. Nikitina, G.R. Gaysina // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2018. – Vol. 13, № 3 (75). – P. 50-54. – EDN XYLGTR.
12. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., et al. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening // ACS Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – Vol. 4, № 9. – P. 869-874. doi:10.1021/ml400226s.
13. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., et al. Evaluation of Selected Chemotypes in Coupled Cellular and Molecular Target-Based Screens Identifies Novel HIV-1 Zinc Finger Inhibitors // Journal of Medicinal Chemistry. – 1996. – Vol. 39, № 19. – P. 3606-3616. doi:10.1021/jm960375o.
14. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., et al. Autotaxin inhibition: Development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 21, № 17. – P. 5548-5560. doi:10.1016/j.bmc.2013.05.061.
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронов, Н.Д. Бутанян, А.Н. Васильев и др. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с. EDN: SDEWMP.
Guidelines for conducting preclinical studies of drugs / Ed. by A.N. Mironov, N.D. Butanyan, A.N. Vasiliev, et al. – M.: Grif& K, 2012. – 944 p. EDN: SDEWMP.
16. Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 14-19. EDN: ZREBXJ.
Garibova T.L., Krayneva V.A., Voronina T.A. Behavioral experimental models of depression // Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. – 2017. – № 3. – P. 14-19. EDN: ZREBXJ.
17. Бороздено Д.А., Хованова С.С., Киселева Н.М., Негребецкий В.В. Моделирование депрессии // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 176-180. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180.
Borozdenko D.A., Khovanova S.S., Kiseleva N.M., Negrebetskiy V.V. Modeling of depression // Russian Medical Journal. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 176-180. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180.

18. Вальдман Е.А., Крайнева В.А., Котельникова С.О., Садовский М.С. Модель «выученной беспомощности» у крыс: возможности и ограничения при оценке депрессивно-подобного состояния и эффектов антидепрессантов // Биомедицина. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 22-34. doi: 10.33647/2074-5982-17-2-22-34.
Valdman E.A., Krayneva V.A., Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S. The «learned helplessness» model in rats: possibilities and limitations in assessing a depressive-like state and the effects of antidepressants // Biomedicine. – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 22-34. DOI: 10.33647/2074-5982-17-2-22-34.

19. Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Бухтоярова Д.Р. Оценка in silico и in vivo гепатопротекторных свойств производного цианотиоацетамида // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2025. – Т. 88, № 5. – С. 21-26. doi: 10.30906/0869-2092-2025-88-5-21-26.
Bibik E.Yu., Oleinik I.S., Bukhtoyarova D.R. In silico and in vivo evaluation of the hepatoprotective properties of a cyanothioacetamide derivative // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2025. – Vol. 88, № 5. – P. 21-26. DOI: 10.30906/0869-2092-2025-88-5-21-26.

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 12.04.2026.
The article was accepted for publication 12.04.2026.

❑❑❑