Оригинальное исследование
УДК 615.012.1
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-3-10

# СРАВНЕНИЕ БИОМИШЕНЕЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ И НОВОСИНТЕЗИРОВАННЫХ ДЕРИВАТОВ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИНА НА ОСНОВЕ ВИРТУАЛЬНОГО БИОСКРИНИНГА

**Дарья Романовна Бухтоярова[1], Елена Юрьевна Бибик[2], Сергей Геннадиевич Кривоколыско[3]**

[1,2]Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия
[3]Луганский государственный университет имени Владимира Даля, Луганск, Россия

**Аннотация.** Настоящее исследование было посвящено сравнительному анализу гепатопротекторных биомишеней новых производных цианотиоацетамида (**mar-014, mar-037, d02-123, TD-0331, mar-075**) и известных гепатопротекторов (экстракт плодов расторопши пятнистой, адеметионин, тиотриазолин). Методом виртуального биоскрининга были отобраны общие для всех исследуемых соединений гепатопротекторные биомишени, включающие серин/треониновую протеинкиназу, аденозиновые рецепторы A1, 2B, A2a, фактор роста гепатоцитов и альдегидредуктазу. Результаты исследования демонстрируют, что синтезированные *de novo* производные 1,4-дигидропиридина являются мультитаргетными соединениями, поскольку каждое из них взаимодействует с тремя и более гепатопротекторными биомишенями.

**Ключевые слова:** виртуальный биоскрининг**,** биомишени, гепатопротекторы, производные цианотиоацетамида

**Для цитирования:** Бухтоярова Д.Р. Сравнение биомишеней гепатопротекторов и новосинтезированных дериватов цианотиоацетамина на основе виртуального биоскрининга / Д.Р. Бухтоярова, Е.Ю. Бибик, С.Г. Кривоколыско // Дальневосточный медицинский журнал. – 2026. – № 3. – С. 69-72. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-3-10.

# COMPARISON OF BIOTARGET HEPATOPROTECTORS AND NEWLY SYNTHESIZED CYANOTHIOACETAMINE DERIVATIVES BASED ON VIRTUAL BIOSCREENING

**Daria R. Bukhtoyarova[1], Elena Yu. Bibik[2], Sergey G. Krivokolysko[3]**

[1,2]Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia
[3]Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk, Russia

**Abstract.** This study was devoted to a comparative analysis of the hepatoprotective biotargets of new cyanothioacetamide derivatives (mar-014, mar-037, d02-123, TD-0331, mar-075) and known hepatoprotectors (carsil, ademetionine, thiotriazoline). Using virtual bioscreening, we selected common hepatoprotective biotargets for all studied compounds, including serine/threonine protein kinase, adenosine receptors A1, 2B, A2a, hepatocyte growth factor, and aldehyde reductase. The study results demonstrate that *de novo* synthesized 1,4-dihydropyridine derivatives are multitarget compounds, as each interacts with three or more hepatoprotective biotargets.

**Keywords:** virtual bioscreening, biotargets, hepatoprotectors, cyanothioacetamide derivatives

**For citation:** Bukhtoyarova D.R. Comparison of biotarget hepatoprotectors and newly synthesized cyanothioacetamine derivatives based on virtual bioscreening / D.R. Bukhtoyarova, E.Yu. Bibik, S.G. Krivokolysko // Far Eastern medical journal. – 2026. – № 3. – P. 69-72. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-3-10.

Несмотря на огромную популярность гепатопротекторов, их клиническая эффективность, несмотря на положительные результаты экспериментальных исследований, в большинстве случаев остается под вопросом [1]. Более того, некоторые препараты этой группы могут иметь нежелательные побочные эффекты, что было выявлено в ходе рандомизированных контролируемых испытаний. В результате, в 2007 году российские специалисты внесли гепатопротекторы в список лекарств с недоказанной эффективностью, что создало неопределенность в их применении. Несмотря на это, в России эти препараты продолжают

оставаться лидерами продаж. Низкая результативность большинства современных гепатопротекторов в лечении лекарственных поражений печени, усугубляемая такими факторами, как длительное лечение, одновременное назначение множества препаратов, наличие сопутствующих заболеваний и бесконтрольный прием, остро ставит вопрос о необходимости разработки новых фармакологических решений. Существующие гепатопротекторы не только часто неэффективны, но и могут способствовать развитию холестаза и повышению активности печеночных ферментов. Таким образом, существует насущная потребность в создании, всестороннем исследовании и внедрении в клиническую практику новых гепатопротекторных препаратов, которые будут обладать высокой эффективностью, безопасностью, экономической доступностью и способностью повышать устойчивость печени к токсическим воздействиям. Перспективным направлением для таких разработок является углубленное изучение частично гидрированных пиридинов – производных α-цианотиоацетамида, которые уже продемонстрировали широкий спектр фармакологической активности [2].

## Материалы и методы

Основными объектами исследования явились частично гидрированные пиридины, производные α-цианотиоацетамида, под лабораторными шифрами: **mar-014, mar-037, d02-123, TD-0331, mar-075,** структурные формулы которых представлены на рисунке 1.

Они были получены нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. В. Даля. По результатам проведенного виртуального биоскрининга с использованием комплекса программ Swiss Target Prediction из массива новых 430 производных частично гидрированных пиридинов вышеприведенные соединения показали потенциальную фармакологическую гепатопротекторную активность. Также виртуальному биоскринингу были подвергнуты уже известные гепатопротекторы, а именно: экстракт плодов расторопши пятнистой, адеметионин и тиотриазолин. В дальнейшем проведено сопоставление фармакологических мишеней этих гепатопротекторов с новыми производными цианотиоацетамида.

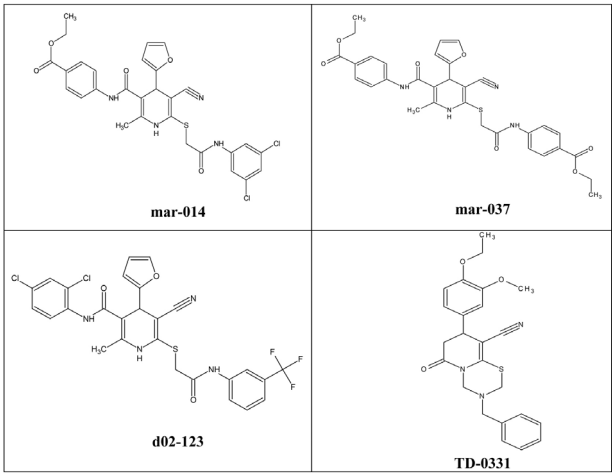



**Рис. 1.** Структурные формулы новых производных цианотиоацетамида

## Результаты и обсуждение

Результаты сопоставления биомишеней (серин/треониновая протеинкиназа, аденозиновые рецепторы A1, аденозиновые рецепторы 2B, аденозиновые рецепторы A2a, фактор роста гепатоцитов и альдегидредуктаза) между гепатопротекторами и новыми производными цианотиоацетамида представлены на рисунке 2.

Гликопротеин MET, известный как фактор роста гепатоцитов, является мощным стимулятором клеточного деления в печени и играет центральную роль в ее восстановлении. Его выработка усиливается при повреждении печеночных клеток. MET не только инициирует рост новых сосудов и способствует пролиферацию и миграции клеток, но и активно противодействует апоптозу, вызванному Fas-рецептором, а также предотвращает развитие фиброза. Кроме того, MET защищает гепатоциты от повреждений, вызванных перекисным окислением липидов, за счет увеличения запасов глутатиона и антиоксидантных ферментов, а также предотвращает накопление жировых включений в клетках печени [3].

MTOR – это серин/треониновая киназа, которая существует в виде двух комплексов: MTORC1 и MTORC2. В метаболически активных тканях, например, в печени, MTORC1 играет роль в запасании питательных веществ, а MTORC2 контролирует клеточный метаболизм. Эти два комплекса, MTORC1 и MTORC2, работают в тесной взаимосвязи, формируя метаболическую сеть, которая управляет многочисленными процессами обмена веществ [4].

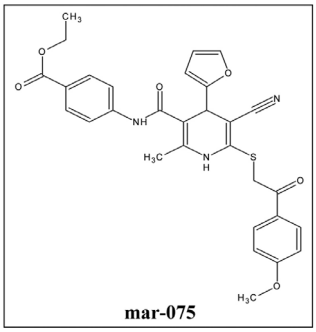



**Рис. 2.** Потенциальные биологические мишени гепатопротекторов и новых производных цианотиоацетамида

Исследования показывают, что mTOR играет ключевую роль в контроле обмена жиров при алкогольном поражении печени. В частности, комплекс mTORC1 способствует нарушению метаболизма, вызванному этанолом, что ведет к усиленному синтезу жиров (липогенезу) и снижению их распада (окисления)

в печени. Следовательно, блокирование mTORC1 может нормализовать липидный обмен, стимулируя окисление жиров и подавляя их синтез. Это достигается путем подавления активности сигнального пути PI3K/Akt/MTOR. Таким образом, ингибиторы mTOR могут стать перспективным методом лечения жировой дистрофии печени, вызванной алкоголем [5].

*Альдегидредуктаза (AKR1A1) является центральным ферментом в поддержании гомеостаза и детоксикации метаболитов. Ее высокая экспрессия в головном мозге, почках, печени и тонком кишечнике, наряду с широкой субстратной специфичностью, подтверждает ее основную роль в нейтрализации токсинов [6].* Активация AKR1A1 способствует таким метаболическим процессам, как метаболизм лекарств, гликолиз, окислительное фосфорилирование и синтез желчных кислот. Напротив, снижение активности этого фермента связано с усилением клеточных процессов, таких как деление клеток, иммунные реакции и передача сигналов, влияющих на рост и выживание клеток [7].

Аденозиновые рецепторы типов A1, A2a и A2b являются ключевыми регуляторами метаболизма углеводов и жиров, а также обеспечивают защиту печени. Эти повсеместно распространенные рецепторы участвуют в контроле множества физиологических функций, включая работу сердца, мозга, внутриглазного давления, кровотока, почек и воспалительных процессов. Активация этих рецепторов усиливает антиоксидантную защиту и предотвращает повреждение клеток различных органов, в том числе печени. В частности, стимуляция A2A-рецепторов улучшает устойчивость клеток печени к гипоксии и ишемии, а также, как показали исследования на крысах, может предотвращать липотоксичность гепатоцитов, воспаление и фиброз печени при неалкогольном стеатогепатите [8].

## Выводы

Результаты исследования демонстрируют, что синтезированные *de novo* производные 1,4-дигидропиридина являются мультитаргетными соединениями, поскольку каждое из них взаимодействует с тремя и более гепатопротекторными биомишенями. Это превосходит эффективность препаратов группы сравнения (экстракт плодов расторопши пятнистой, адеметионин, тиотриазолин). Обнаруженное универсальное свойство производных цианотиоацетамидов указывает на их высокий потенциал в качестве основы для разработки новых гепатопротекторов.

## Список источников

1. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Лищук Н.Б. Выбор универсального гепатопротектора при патологии гепатобилиарного тракта / В.И. Симаненков – Текст: непосредственный // Справочник поликлинического врача. – 2018. – № 2. – С. 34.
   Simanenkov V.I., Lutaenko E.A., Lishchuk N.B. The choice of a universal hepatoprotector for pathology of the hepatobiliary tract / V.I. Simanenkov – Text: unmediated // Handbook of a polyclinic physician. – 2018. – № 2. – P. 34.
2. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Петлюк Е.П., Деменко А.В., Фролов К.А. Изучение влияния частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с острым тетрациклиновым гепатитом / Е.Ю. Бибик – Текст: непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 2 (70). – С. 43.
   Bibik E.Yu., Krivokolisko B.S., Petlyuk E.P., Demenko A.V., Frolov K.A. Study of the effect of partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives, on blood parameters in rats with acute tetracycline hepatitis / E.Yu. Bibik – Text: unmediated // Bulletin of the Volgograd State Medical University. – 2019. – № 2 (70). – P. 43.
3. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Искра А.И. Роль фактора роста гепатоцитов в регенерации печени / С.А. Лепехова – Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7 (1). – С. 187-192.
   Lepekhova S.A., Apartsin K.A., Iskra A.I. The role of hepatocyte growth factor in liver regeneration / S.A. Lepekhova – Text: unmediated // Fundamental Research. – 2014. – № 7 (1). – P. 187-192.
4. Zhou B.G., Zhao H.M., Lu X.Y., Zhou W., Liu F.C., Liu X.K., Liu D.Y. Effect of Puerarin Regulated mTOR Signaling Pathway in Experimental Liver Injury / B.G. Zhou – Text: unmediated // Frontiers in Pharmacology. – 2018. – № 9. – P. 1165.
5. Hu M., Yu C., Fan D., Chang B., Luo J., Dong L., Lu X., Zhang Y., Chen Z., Zhou J. Affiliations ExpandD-Mannose Regulates Hepatocyte Lipid Metabolism via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Ameliorates Hepatic Steatosis in Alcoholic Liver Disease / M. Hu – Text: unmediated // Frontiers in Immunology. – 2022. – V. 13: 877650.
6. Nikolaou N., Gathercole L.L., Marchand L., Althari S., Dempster N.J., Green C.J., M. van de Bunt, McNeil C., Arvaniti A., Hughes D.A., Sgromo B., Gillies R.S., Marschall H.U., Penning T.M., Ryan J., Arlt W., Hodson L., Tomlinson J.W. AKR1D1 is a novel regulator of metabolic phenotype in human hepatocytes and is dysregulated in non-alcoholic fatty liver disease / N. Nikolaou – Text: unmediated // Metabolism. – 2019. – № 99. – P. 67–80.
7. O'connor T., Ireland L.S., Harrison D.J., Hayes J.D. Major differences exist in the function and tissue-specific expression of human aflatoxin B1 aldehyde reductase and the principal human aldo-keto reductase AKR1 family members / T. O'connor – Text : unmediated // Biochem J. – 1999. – Vol. 343, № 2. – P. 487-504.

8. Кетова Е.С., Мязина А.В., Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Взаимосвязь результатов исследований in silico и in vivo гипогликемических, гиполипидемических, гепатопротекторных свойств нового производного 1,4-дигидропиридина / Е.С. Кетова – Текст: непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2024. – № 20(3). – С. 333-339.
Ketova E.S., Myazina A.V., Bibik I.V., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. Relationship between the results of in silico and in vivo studies of the hypoglycemic, hypolipidemic, and hepatoprotective properties of a new 1,4-dihydropyridine derivative / E.S. Ketova – Text: unmediated // Saratov Scientific Medical Journal. – 2024. – № 20 (3). – P. 333-339.

***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** 12.07.2026.
**The article was accepted for publication** 12.07.2026.

❑❑❑