

Анальгетическая активность новых производных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов в тесте горячей пластины

Бибик Е.Ю.¹, Курбанов Л.И.¹, Григорян С.А.¹, Кривоколыско Д.С.¹, Кудрина М.А.¹, Панков А.А.², Фролов К.А.^{1,2}, Доценко В.В.^{2,3}, Кривоколыско С.Г.^{1,2}

¹ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

²ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» (Луганск)

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (Краснодар)

The analgesic activity of new sulfur-containing di- and tetrahydropyridine derivatives in the hot plate test

Bibik E.Yu.¹, Kurbanov L.I.¹, Grygoryan S.A.¹, Krivokolysko D.S.¹, Kudrina M.A.¹, Pankov A.A.², Frolov K.A.^{1,2}, Dotsenko V.V.^{2,3}, Krivokolysko S.G.^{1,2}

¹St. Luka Lugansk State Medical University

²Vladimir Dahl Lugansk State University

³Kuban State University (Krasnodar)

АННОТАЦИЯ

В настоящее время поиск новых высокоэффективных и безопасных средств фармакотерапии заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом, является актуальным направлением современных фармакологических исследований.

Синтезированные на базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» (Луганский государственный университет им. Владимира Даля) 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов были подвергнуты виртуальному биоскринингу с использованием комплекса программного обеспечения Swiss Target Prediction. В статье описаны скрининговые исследования *in vivo* 5 образцов серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов (лабораторные шифры d02-138, as-262, f02-079, cv-074, cv-143) в классическом тесте горячей пластины в сравнении с референтным препаратом — метамизолом натрия. Соединения вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1.5 ч до помещения крыс на горячую пластину, препарат сравнения — также за 1.5 ч до помещения на горячую пластину, внутривенно, в дозе 7 мг/кг.

Максимально выраженной анальгетической активностью в дозе 5 мг/кг обладают образцы с лабораторными шифрами as-262 (аллил 6-({2-[(4-ацетилфенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-5-циано-4-(2-фурил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат) и d02-138 (этил 4-({[3-циано-5-[(2,4-дигидрофенил)амино]карбонил]-4-(2-фурил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил}тио)ацетил)амино]бензоат), которые оказались в 2.03 и 1.9 раза соответственно эффективнее метамизола натрия. Остальные три образца показали аналогичную метамезолу натрия болеутоляющую активность.

Ключевые слова: серосодержащие ди- и тетрагидропиридины, анальгетическая активность.

ABSTRACT

Nowadays the search of new high-efficiency and safe drugs for the pharmacotherapy of diseases accompanied by pain syndrome is an active area of modern pharmacological research.

Поступила 01.02.2021

Принята 18.02.2021

Автор, ответственный за переписку

Бибик Елена Юрьевна: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1г, Луганская Народная Республика. E-mail: helen_bibik@mail.ru

Received 01.02.2021

Accepted 18.02.2021

Corresponding author

Bibik Elena Yuryevna: St. Luka Lugansk State Medical University, 1g, Kvarstal 50-letiya Oborony Luganska, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic. E-mail: helen_bibik@mail.ru

170 new derivatives of di- and tetrahydropyridines synthesized on the basis of the Chemex Research Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk State University were exposed to the virtual bioscreening using the Swiss Target Prediction software. The paper describes screening studies *in vivo* of 5 samples of sulfur-containing di- and tetrahydropyridines (laboratory codes do2-138, as-262, fo2-079, cv-074, cv-143) in the standard hot plate test in comparison with the reference drug — metamizole sodium. The compounds in the dose of 5 mg/kg were given intragastrically 1 hour and a half before placing the rats on the hot plate, the reference drug in the dose of 7 mg/kg also was given intragastrically 1 hour and a half before placing the rats on the hot plate.

The compounds with laboratory codes as-262 (allyl 6-({2-[(4-acetylphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate) and do2-138 (ethyl 4-({[3-cyano-5-[(2,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl]-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-2-yl}thio}acetyl)amino]benzoate) possess the most pronounced analgesic activity in the dose of 5 mg/kg, they demonstrated 2.03 and 1.9-fold efficiency in comparison to metamizole sodium respectively. The rest three specimens demonstrated metamizole sodium-like analgesic activity.

Keywords: sulfur-containing di- and tetrahydropyridines, analgesic activity.

ВВЕДЕНИЕ

В современной клинической практике распространённость болевого синдрома чрезвычайно велика, учитывая многочисленные и разноплановые этиологические причины, его вызывающие [1–4]. Эксперты ВОЗ сообщают, что 90 % всех заболеваний связаны с болью. Современные исследователи осуществляют поиск новых методов обезболивания, поскольку практикующие врачи различных специальностей ежедневно сталкиваются с потребностью купирования болевого синдрома [5]. В анестезиологической практике, наряду с непосредственным эффективным и безопасным обезболиванием хирургического вмешательства, важно осуществить превентивную анальгезию и благоприятное течение послеоперационного периода [6].

Принимая во внимание наличие значительного количества разнообразных побочных эффектов у применяемых в настоящее время в клинической практике нестероидных противовоспалительных средств, поиск новых высокоэффективных и безопасных средств фармакотерапии воспалительных заболеваний является актуальным направлением современных фармакологических исследований [7–10]. Особый интерес в настоящее время представляют производные цианоацетамида, обладающие высокой активностью в отношении вирусов клещевого энцефалита и Повассан [11], а также выраженными противовоспалительным [12] и аналептическим [13] эффектами, адаптогенным действием [14] и умеренной анти-ВИЧ-активностью [15]. Эти соединения могут использоваться для ингибирования аутоаксина [16] и угнетения образования бета-амилоидного пептида [17].

INTRODUCTION

In current clinical practice the prevalence of pain syndrome is extremely high taking into consideration numerous and diverse etiological causing it [1–4]. WHO experts report that 90% of all the diseases are associated with pain. Present day researchers are searching for new analgesic techniques since medical practitioners of various specialties meet the necessity of pain management every day [5]. In practice of anesthesia it is important to control the preventive analgesia and favorable course of postoperative period alongside with directly effective and safe anesthesia of surgical intervention [6].

Taking into consideration the presence of significant number of various side effects in non-steroidal anti-inflammatory drugs applied in the clinical practice nowadays, the search of highly effective and safe drugs of inflammatory disease pharmacotherapy is the active area in current pharmacological research [7–10]. The derivatives of cyanothioacetamide possessing high activity with respect to tick-borne encephalitis and Powassan viruses [11], as well as pronounced anti-inflammatory [12] and analeptic [13] effects, adaptogenic effect [14] and mild anti-HIV-activity [15] are of particular interest nowadays. These compounds can be applied for autotaxin inhibition [16] and beta-amyloid peptide formation suppression [17].

Synthesized on the base of Chemex Scientific Laboratory (Vladimir Dahl Luhansk State University) 170 new derivatives of di- and tetrahydropyridines were subjected to virtual bioscreening using the complex software Swiss Target Prediction, developed by scientists from Swiss Institute of Bioinformatics (<http://swisstargetprediction.ch/in->

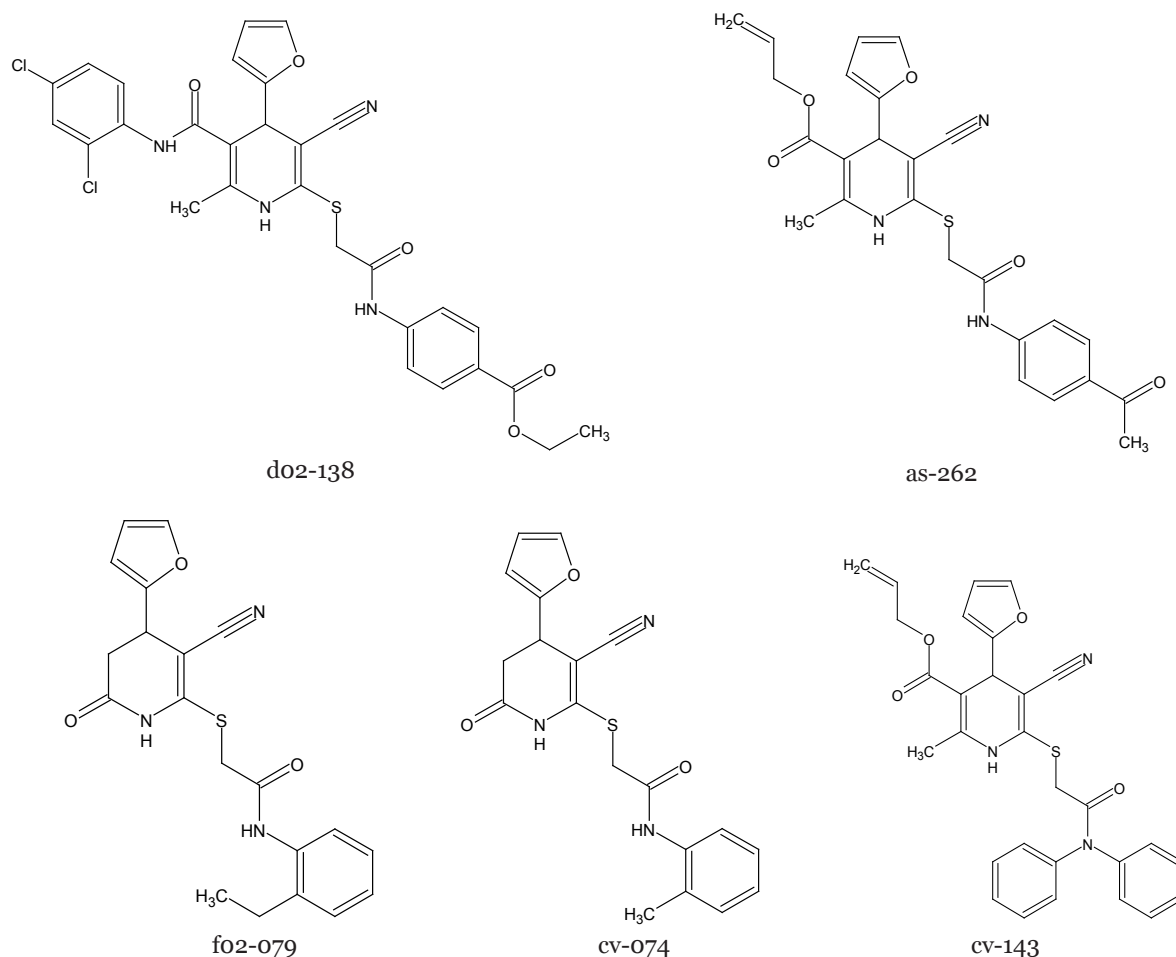


Рис. 1. Структурные химические формулы исследуемых производных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов
Fig. 1. Structural chemical formulas of studied sulfur-containing di- and tetrahydropyridines derivatives

Синтезированные нами на базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» (Луганский государственный университет им. Владимира Даля) 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов были подвергнуты виртуальному биоскринингу с использованием комплекса программного обеспечения Swiss Target Prediction, разработанного учеными Swiss Institute of Bioinformatics (<http://swisstargetprediction.ch/index.php>), on-line pecyпов: Online SMILES Translator and Structure File Generator (U.S. National Cancer Institute; <https://cactus.nci.nih.gov/translate/>), OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature (University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics; <https://opsin.ch.cam.ac.uk/>) [18].

Отобранные с помощью программ виртуального биоскрининга пять образцов серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов являются наиболее перспективными, с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого синдрома. Их химические формулы пред-

дex.php), on-line resources: Online SMILES Translator and Structure File Generator (U.S. National Cancer Institute; <https://cactus.nci.nih.gov/translate/>), OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature (University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics; <https://opsin.ch.cam.ac.uk/>) [18].

Five sulfur-containing di- and tetrahydropyridines specimens selected by means of virtual bio-screening software are the most promising ones considering the supposed biotargets for therapy of pain syndrome. Their chemical formulas are represented in Fig. 1. The compounds are recommended for further preclinical trials in the experiments with lab animals for the analgesic activity study.

Before then the experimental studies on the acute oral toxicity of compound with similar chemical structure have been conducted [19]. The advantage of the entire class of synthesized and studied cyanothioacetamide derivatives is their affiliation with low toxicity compounds (5 toxicity class, $LD_{50} \geq 5000$ mg/kg).

ставлены на рис. 1. Соединения рекомендуются для дальнейших доклинических исследований в опытах на лабораторных животных по изучению анальгетической активности.

Ранее нами были проведены экспериментальные исследования по изучению острой пероральной токсичности соединений сходной химической структуры [19]. Преимуществом всего класса синтезированных нами и исследуемых производных цианотиоацетамида является их принадлежность к малотоксичным соединениям (5-й класс токсичности, $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение анальгетической активности синтезированных образцов новых производных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов в классическом тесте горячей пластины (hot plate) на белых крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на белых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», в осенне-зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии при следующих условиях:

- режим освещения: естественный;
- температура окружающей среды: 22–24 °C;
- относительная влажность воздуха: 40–50 %.

Объем выборки — 70 особей, согласно расчетам онлайн-калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html>) и рекомендациям [20].

Исследования проводили в соответствии с правилами лабораторной практики, устанавливающими требования к доклиническим исследованиям в РФ (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н), с правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Экспериментальные группы формировали методом случайного отбора. Перед началом эксперимента все лабораторные животные проходили адаптацию в течение 14 дней. Крысы были разделены на 7 групп (по 10 особей в каждой): контрольную (без фармакокоррекции), референтную (группа сравнения — метамизол натрия) и 5 опытных групп по количеству исследуемых серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов.

AIM OF THE RESEARCH

To study the analgesic activity of the synthesized samples of new sulfur-containing di- and tetrahydropyridines derivatives in the standard hot plate test in white rats.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was carried out in white outbred male rats weighing 220–250 g received from the vivarium of the St. Luka Lugansk State Medical University during autumn-winter period in the laboratory of Fundamental and Clinical Pharmacology Department in the following conditions:

- lighting mode: natural;
- temperature: 22–24 °C;
- relative humidity: 40–50%.

Sample size is 70 individuals according to on-line calculator computation (<https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html>) and references [20].

The study was carried out in compliance with laboratory practice principles establishing the requirements for preclinical studies in the Russian Federation (the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 23, 2010, No. 708н), with the principles and International References of European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or other Scientific Purpose (1997).

The experimental groups were formed by the method of random selection. Before the experiment all the lab animals had undergone the adaption for 14 days. The rats were divided into 7 groups (10 individuals in each one): the control group (without drug therapy), the reference group (metamizole sodium) and 5 experimental groups according to the number of studied sulfur-containing di- and tetrahydropyridines.

The analgesic activity was estimated in the hot plate test based on behavioral reactions controlled by supraspinal structures in response to pain stimulation [21]. The animals were placed on the metal plate heated up to 52 °C (50–55 °C) on average, surrounded by the cylinder. The time from rats' being placed on the hot surface to the appearance of behavioral response to the nociceptive stimulation as springs, withdrawals, and licking the hind legs was recorded. The animals in the control group were introduced 2 ml of 0.9% sodium chloride solution intragastrically. As a reference drug for the reference group metamizole sodium was used (Analgin, Pharmstandard JSC) in a dose of 7 mg/kg. The drug was introduced intragastrically 1 hour and a half before rats' being

Определение анальгетической активности проводилось в тесте горячей пластины, основанном на поведенческих реакциях, контролируемых супраспинальными структурами, в ответ на болевое раздражение, согласно [21]. Животных помещали на разогретую в среднем до 52 °C (50–55 °C) металлическую пластину, окруженную цилиндром. Регистрировалось время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в виде прыжков, отдергиваний и облизываний задних лап. Животным контрольной группы вводили 2 мл 0.9% р-ра хлорида натрия внутривенно. В качестве препарата сравнения для референтной группы крыс использован метамизол натрия (Анальгин, ОАО «Фармстандарт») в дозе 7 мг/кг. Его вводили внутривенно за 1.5 ч до помещения крыс на поверхность горячей пластины. Пять образцов оригинальных вновь синтезированных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1.5 ч до помещения крыс на горячую пластину. Критерием анальгетического эффекта принят количественный показатель — достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Поэтому статистическая обработка полученных результатов производилась согласно [22, 23] и по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость принятого критерия. В процессе обработки экспериментальных данных определялись:

- среднее арифметическое времени латентного периода до начала прыжков с поверхности горячей пластины a , с;
- дисперсия значений σ^2 вокруг среднего арифметического;
- среднеквадратическое отклонение σ ;
- коэффициент вариации V .

Достоверность отличий рассчитывали по методу Уилкоксона, в сравнении с контрольной группой животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований анальгетической активности пяти оригинальных, вновь синтезированных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов в тесте горячей пластины представлены в табл. 1. На основе анализа данных, представленных в табл. 1, время до начала подпрыгиваний с поверхности горячей пластины у крыс контрольной группы составило 18.3 с. Предварительное введение ненаркотического

placed on the hot plate surface. Five original newly synthesized samples sulfur-containing di- and tetrahydropyridines were introduced intragastrically at a dose of 5 mg/kg 1 hour and a half before rats' being placed on the hot plate surface. The indicator of analgesic effect is considered a quantitative index — the reliable increase of latency after the substance injection.

Therefore, the statistical processing of obtained data was performed according to [22, 23] both well-known formulas and methods of mathematical statistics defining quantitative variability of the assumed indicator. In experimental data processing were defined following:

- the arithmetical mean of latency before the start of springs from the hot plate surface a , s;
- σ^2 value variance around the average mean;
- standard deviation σ ;
- variation coefficient V .

The significance of differences was calculated according to Wilcoxon signed-rank test in comparison with the control group of animals.

RESULTS AND DISCUSSION

The data of analgesic activity study of original newly synthesized sulfur-containing di- and tetrahydropyridines in the hot plate test are represented in Table 1. Based on data analyses represented in Table 1 the time before the beginning of springs off the hot plate surface is 18.3 s in the rats of the control group. The preliminary injection of metamizole sodium 1 hour and a half before rats' being placed in the hot plate demonstrates the longer latency before nociceptive impulse arises as much as 79.78% and is 32.9 s. It confirms the presence of marked analgesic effect in the range of pharmacological drug activity.

In the animals of five experimental groups receiving various samples of partially hydrogenated pyridines containing benzocaine fragment in their structure, the increased time before the beginning of the springs over the heated up metal plate surface is recorded, that proves the demonstration of antinociceptive activity exceeding the one in metamizole sodium (Fig. 2). It is evident from Fig. 2 that tetrahydropyridines with the codes fo2-079 and cv-143 demonstrated the values of latency of animals' staying on the hot plate being similar to same values in the reference group.

It has been revealed that 1,4-dihydrothiopyridine with lab code cv-074 increases nearly 2-folds the time before the beginning of the springs over the heated up metal plate surface in the rats of the corresponding experimental group in comparison with

Таблица 1. Дисперсионный анализ показателей аналгетической активности

(по длительности латентного периода пребывания животных на горячей пластине) вновь синтезированных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов в динамике повышения эффективности

Table 1. Analysis of variance of the analgesic activity values (according to the latency of the animals' being placed on the hot plate) of newly synthesized sulfur-containing di- and tetrahydropyridines in the dynamics of effectiveness increase

Группа животных Animal group	Среднее арифметическое $\bar{a}$, с Arithmetical mean $\bar{a}$, s	Дисперсия σ^2 Variance σ^2	Среднеквадратическое отклонение σ Standard deviation σ	Коэффициент вариации V Variation coefficient V
1. Контрольная (2 мл 0.9% р-ра хлорида натрия) Control (2 ml 0.9% sodium chloride solution)	18.3	38.7	6.2	33.9
2. Сравнения (метализол натрия, 7 мг/кг) Reference (metalizole sodium, 7 mg/kg)	32.9	154.9	12.4	37.8
3. fo2-079 (5 мг/кг) (5 mg/kg)	34.8	178.2	13.3	38.4
4. cv-143 (5 мг/кг) (5 mg/kg)	35.7	29.0	17.0	47.7
5. cv-074 (5 мг/кг) (5 mg/kg)	39.7	117.1	10.8	27.3
6. do2-138 (5 мг/кг) (5 mg/kg)	62.6	908.0	30.1	48.1
7. as-262 (5 мг/кг) (5 mg/kg)	66.8	392.2	19.8	29.6

анальгетика метамизола натрия за 1.5 ч до помещения крыс на разогретую пластину показывает увеличение латентного периода до возникновения ноцицептивного импульса на 79.78 % и составляет 32.9 с. Это подтверждает наличие выраженного болеутоляющего эффекта в спектре фармакологической активности препарата.

У животных пяти опытных групп, получавших различные образцы частично гидрированных пиридинов, содержащих в своей структуре анестезиновый фрагмент, зарегистрировано увеличение времени до начала подпрыгиваний над поверхностью разогретой металлической пластины, что подтверждает проявление антиноцицептивной активности, превосходящей таковую у метамизола натрия (рис. 2). Как видно из рис. 2, тетрагидропиридины с лабораторными шифрами fo2-079 и cv-143 показали значения длительности латентного периода пребывания животных на горячей пластине, аналогичные таковым в группе сравнения.

Выявлено, что 1,4-дигидротиопиридин с лабораторным шифром cv-074 увеличивает время до начала подпрыгиваний над поверхностью разогретой металлической пластины у крыс соответствующей опытной группы в сравнении с контрольной почти в два раза (на 195 %). В сравнении с показателями в референтной группе этот образец эффективнее метамизола натрия на 20.6 % по болеутоляющей активности.

the control one (by 195%). In comparison with the reference group values this sample is more effective than metamizole sodium by 20.6% according to the analgesic activity.

According to analgesic activity force the compounds do2-138 and as-262 are the leading ones among the studied samples in the conducted test.

The animals in the experimental group receiving 1,4-dihydropyridine containing benzocaine fragment in its structure (lab code do2-138) 1 hour and a half before algogene injection with the preventive purpose were defined by sudden significant increase (3.4-fold) of latency of the simulated standard acute pain syndrome while comparing with the same values in the rats of control group. If one compares the considered value with the similar one in the reference group it has 1.9-folds overdrawing.

The sample with lab code as-262 demonstrated the 3.7-fold increase of time of animals' staying on the surface of heated up metal plate from the experimental group in comparison to that in the rats from the control group. In comparative analysis of these values with the similar ones in rats from the reference group the compound with lab code as-262 proved to have 2.03-fold efficiency according to analgesic activity if compared to metamizole sodium.

Obtained data on the analgesic activity of five new sulfur-containing di- and tetrahydropyridines verify the presence of antinociceptive properties in the range of pharmacologic activity. It agrees with the data of virtual bioscreening. So, 1,4-dihydropyridine with lab code do2-138 with a high probability can in-

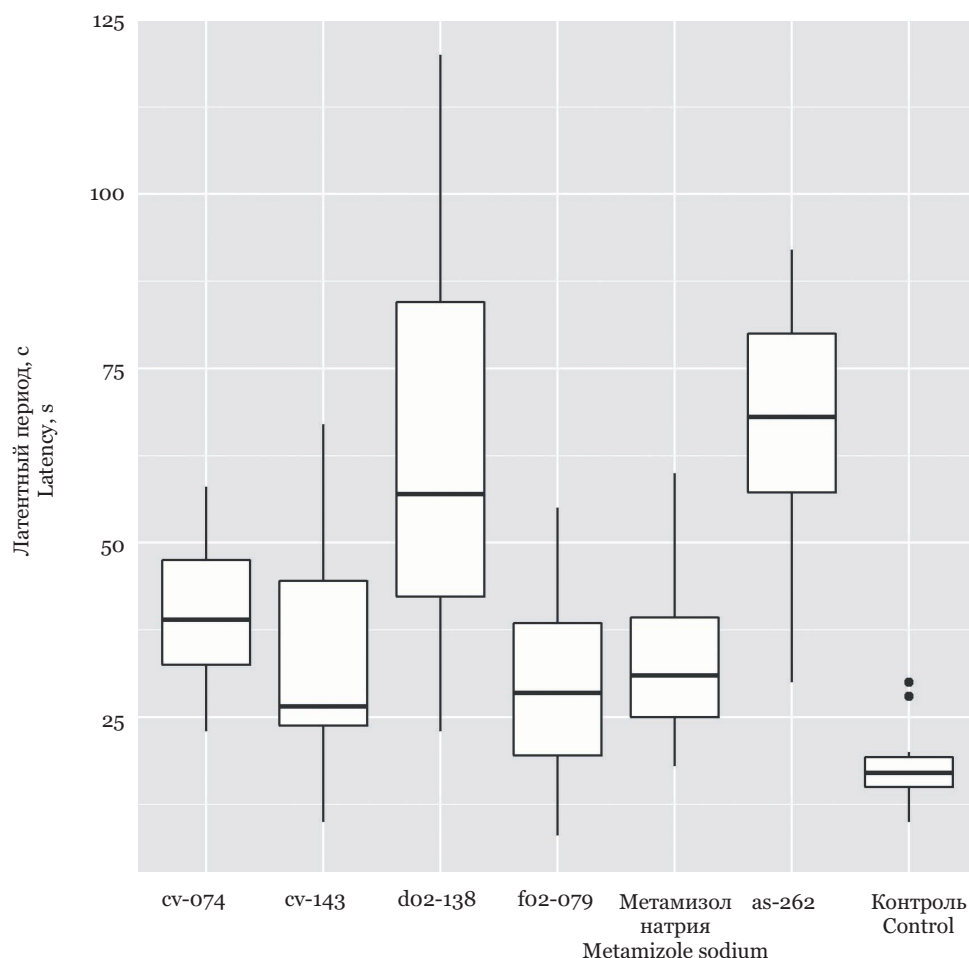


Рис. 2. Значение латентного периода в тесте горячей пластины у животных различных групп
Fig. 2. Value of latency in the hot plate test in the animals of different groups

По силе анальгетической активности в проведенном тесте соединения d02-138 и as-262 являются лидерами среди исследуемых образцов.

Животные опытной группы, получавшие с профилактической целью 1,4-дигидропиридин, содержащий в своей структуре фрагмент анестезина (лабораторный шифр d02-138), за 1.5 ч до введения альгогена, характеризовались резким, достоверным увеличением (в 3.4 раза) латентного периода моделируемого нами классического острого болевого синдрома, в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной группы. Если сравнивать рассматриваемый показатель с аналогичным в референтной группе, то он превышает его в 1.9 раза.

Образец с лабораторным шифром as-262 показал увеличение в 3.7 раза времени пребывания животных опытной группы на поверхности разогретой металлической пластины в сравнении с таковым у крыс контрольной группы. При сравнительном анализе этих показателей с аналогич-

fluence cyclooxygenase-2. Besides, the probable opportunity of its impact on cannabinoid receptors CB1 and CB2 is revealed that potentially increases the probability of pain sensation elimination. Tetrahydropyridines with lab codes cv-074 and f02-079 can bind with serotonin receptors (5-HT_{2A}), cannabinoid receptors CB1 and CB2, sigma-opioid receptors, as well as arachidonate-5-lipoxygenase. The data of conducted bioscreening also indicate their potential capacity to influence the metabotropic glutamate receptors type 5.

1,4-dihydropyridine with lab code cv-143 can have the analgesic activity due to potential impact on κ -opioids and cannabinoid receptors CB1 and CB2.

The sample with lab code as-262 with a high probability can bind to adenosine A₁-receptors. This sample can possess valuable features of a potential analgesic drug. It is a result of the impact on such biotargets as cyclooxygenase-2, serotonin (5-HT_{2A}), dopamine receptors (D2 and D3) and phosphodiesterase.

ными у крыс референтной группы соединение с лабораторным шифром as-262 оказалось в 2.03 раза эффективнее по болеутоляющей активности в сравнении с метамизолом натрия.

Полученные нами в эксперименте результаты по анальгетической активности пяти новых серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов подтверждают наличие в спектре их фармакологической активности антиноцицептивных свойств. Это согласуется с данными виртуального биоскрининга. Так, 1,4-дигидропиридин с лабораторным шифром do2-138 с высокой степенью вероятности способен воздействовать на циклооксигеназу-2. Кроме того, выявлена вероятная возможность его влияния на каннабиоидные рецепторы CB1 и CB2, что потенциально увеличит вероятность устранения болевых ощущений. Тетрагидропиридоны с лабораторными шифрами cv-074 и fo2-079 могут связываться с серотониновыми (5-HT_{2A}) рецепторами, каннабиоидными рецепторами CB1 и CB2, сигма-опиоидными рецепторами, а также с арахидонат-5-липоксигеназой. Результаты проведенного нами виртуального биоскрининга также указывают на их потенциальную способность воздействия на метаболитные глутаматные рецепторы пятого типа.

1,4-дигидропиридин с лабораторным шифром cv-143 может обладать анальгетической активностью вследствие потенциального влияния на каппа-опиоидные рецепторы и каннабиоидные рецепторы CB1 и CB2.

Образец с лабораторным шифром as-262 с высокой степенью вероятности способен связываться с аденозиновыми A1-рецепторами. Данный образец может обладать ценными свойствами потенциального анальгетического средства. Это является следствием воздействия на такие биомишени, как циклооксигеназа-2, серотониновые (5-HT_{2A}), дофаминовые (D2 и D3) рецепторы и фосфодиэстераза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные *in vivo* исследования в тесте горячей пластины пяти новых серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов показали наличие максимально выраженной анальгетической активности в дозе 5 мг/кг у двух нижеприведенных соединений:

– as-262 (аллил 6-({2-[(4-ацетилфенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-5-циано-4-(2-фурил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат) (в 2.03 раза эффективнее метамизола натрия);

CONCLUSION

The study of 5 new sulfur-containing di- and tetrahydropyridines in the hot plate test carried out *in vivo* demonstrated the presence of maximum pronounced analgesic activity in a dose of 5 mg/kg in two following compounds:

– as-262 (allyl 6-({2-[(4-acetylphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate) (possesses 2.03-fold efficacy *vs* metamizole sodium);

– do2-138 (ethyl 4-[[{3-cyano-5-[(2,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl}-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-2-yl]thio}acetyl)amino]benzoate) (possesses 1.9-fold efficacy *vs* metamizole sodium).

The sample with lab code cv-074 (2-{{3-cyano-4-(2-furyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-2-yl}thio}-N-(2-methylphenyl)acetamide) demonstrates the moderately marked analgesic activity. The samples with lab codes fo2-079 (2-{{3-cyano-4-(2-furyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-2-yl}thio}-N-(2-ethylphenyl)acetamide) and cv-143 (allyl 5-cyano-6-{{2-(diphenylamino)-2-oxoethyl}thio}-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate) demonstrated the analgesic activity compared to the effect of reference drug application (metamizole sodium).

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

– do2-138 (этил 4-[[{3-циано-5-[(2,4-дигидрофенил)амино]карбонил}-4-(2-фурил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил]тио}ацетил)амино]бензоат) (в 1.9 раза эффективнее метамизола натрия).

Умеренно выраженную болеутоляющую активность проявляет образец с шифром cv-074 (2-{{3-циано-4-(2-фурил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио}-N-(2-метилфенил)ацетамид).

Анальгетическую активность, сравнимую с эффектом от применения препарата-референта (метамизол натрия), проявили образцы с шифрами fo2-079 (2-{{3-циано-4-(2-фурил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио}-N-(2-этилфенил)ацетамид) и cv-143 (алил 5-циано-6-{{2-(дифениламино)-2-оксоэтил]тио}-4-(2-фурил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // *Semin. Arthritis and Rheum.* 2016. Vol. 45 (4). P. 22–27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009.
2. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation // *Data in Brief.* 2016. Vol. 6. P. 668–673.
3. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // *Злокачественные опухоли.* 2018. Т. 8, № 3. С. 617–635.
4. Monaghan J., Adams N., Fothergill M. An evaluation of a pain education programme for physiotherapists in clinical practice // *Musculoskeletal Care.* 2018. Vol. 16 (1). P. 103–111. doi: 10.1002/msc.1218.
5. Mercadante S. New drugs for pain management in advanced cancer patients // *Expert Opin. Pharmacother.* 2017. Vol. 18 (5). P. 497–502. doi: 10.1080/14656566.2017.1299711.
6. Avez-Couturier J., Wood C. New analgesics in paediatrics // *Soins Pédiatr. Pueric.* 2016. Vol. 290. P. 26–30. doi: org/10.1016/j.spp.2016.03.009.
7. Larsen I.M., Drewes A.M., Olesen A. The effect of a combination of diclofenac and methadone applied as gel in a human experimental pain model — a randomized, placebo-controlled trial // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018. Vol. 123 (2). P. 188–194.
8. Martins S.S., Segura L.E., Santaella-Tenorio J. et al. Prescription opioid use disorder and heroin use among 12–34 year-olds in the United States from 2002 to 2014 // *Addict. Behav.* 2017. Vol. 65. P. 236–241.
9. Lanás A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and combinations // *Gut.* 2006. Vol. 55 (12). P. 1731–1738. doi: 10.1136/gut.2005.080754.
10. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L. et al. The critical care crisis of opioid overdoses in the United States // *An. Am. Thorac. Soc.* 2017. Vol. 14 (12). P. 1803–1809.
11. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V. et al. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structured-based virtual screening // *ACS Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 4 (9). P. 869–874. doi: 10.1021/ml400226s.
12. Биби́к Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В. и др. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина // *Хим.-фармацевт. журн.* 2017. Т. 51, № 8. С. 16–19.
13. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V. et al. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-b] [1,3,5] tiadiazine derivatives // *Res. Results Pharmacol.* 2017. Vol. 3 (4). P. 20–25. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25.
14. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В. и др. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина // *Бюл.*

REFERENCES

1. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. (2016). Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin. Arthritis and Rheum.* 45 (4), 22–27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009.
2. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. (2016). NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data in Brief*, 6, 668–673.
3. Kogonia L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. (2018) Practical recommendations on the chronic pain syndrome treatment in oncological patients. *Malignant Tumours*, 8, 3, 617–635. In Russ.
4. Monaghan J., Adams N., Fothergill M. (2018). An evaluation of a pain education programme for physiotherapists in clinical practice. *Musculoskeletal Care*, 16 (1), 103–111. doi: 10.1002/msc.1218.
5. Mercadante S. (2017). New drugs for pain management in advanced cancer patients. *Expert Opin. Pharmacother.*, 18 (5), 497–502. doi: 10.1080/14656566.2017.1299711.
6. Avez-Couturier J., Wood C. (2016). New analgesics in pediatrics. *Soins Pédiatr. Pueric.*, 290, 26–30. doi: org/10.1016/j.spp.2016.03.009.
7. Larsen I.M., Drewes A.M., Olesen A. (2018). The effect of a combination of diclofenac and methadone applied as gel in a human experimental pain model — a randomized, placebo-controlled trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 123 (2), 188–194.
8. Martins S.S., Segura L.E., Santaella-Tenorio J. et al. (2014). Prescription opioid use disorder and heroin use among 12–34 year-olds in the United States from 2002 to 2014. *Addict. Behav.*, 65, 236–241.
9. Lanás A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. (2006). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and combinations. *Gut*, 55 (12), 1731–1738. doi: 10.1136/gut.2005.080754.
10. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L. et al. (2017). The critical care crisis of opioid overdoses in the United States. *An. Am. Thorac. Soc.*, 14 (12), 1803–1809.
11. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V. et al. (2013). Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structured-based virtual screening. *ACS Med. Chem. Lett.*, 4 (9), 869–874. doi: 10.1021/ml400226s.
12. Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.B. et al. (2017). Search of the drugs with anti-inflammatory activity among tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 51 (8), 16–19. In Russ.
13. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V. et al. (2017). Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-b] [1,3,5] tiadiazine derivatives. *Res. Results Pharmacol.*, 3 (4), 20–25. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25.
14. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V. et al. (2019). Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b] [1,3,5] thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*, 18, 3, 21–28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.

- сибирской медицины. 2019. Т. 18, № 3. С. 21–28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
15. 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 // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39 (19). P. 3606–3616. doi: 10.1021/jm9603750.
 16. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E. et al. Autotaxin inhibition: development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21 (17). P. 5548–5560. doi: 10.1016/j.bmc.2013.05.061.
 17. Lusido M.J., Orlando B.J., Vecchio A.J., Malkowski M.G. Crystal structure of aspirin-acetylated human cyclooxygenase-2: insight into the formation of products with reversed stereochemistry // *Biochemistry*. 2016. Vol. 55 (8). P. 1226–1238. doi: 10.1021/acs.biochem.5b01378.
 18. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules // *Bioinformatics*. 2013. Vol. 29 (23). P. 3073–3079.
 19. Бибик И.В., Корокин М.В., Кривоколыско С.Г. и др. Определение острой пероральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида // *Человек и здоровье*. 2019. № 4. С. 96–103. doi: 10.21626/vestnik/2019-4/.
 20. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019. Т. 65, № 6. С. 10. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.
 21. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 941 с.
 22. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. СПб.: НОТ, 2015. 618 с.
 23. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 144 с.
 24. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A. et al. (1996). Evaluation of selected chemotypes in coupled cellular and molecular target-based screens identifies novel HIV-1 zinc finger inhibitors. *J. Med. Chem.*, 39 (19), 3606–3616. doi: 10.1021/jm9603750.
 25. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E. et al. (2013). Autotaxin inhibition: development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.*, 21 (17), 5548–5560. doi: 10.1016/j.bmc.2013.05.061.
 26. Lusido M.J., Orlando B.J., Vecchio A.J., Malkowski M.G. (2016). Crystal structure of aspirin-acetylated human cyclooxygenase-2: insight into the formation of products with reversed stereochemistry. *Biochemistry*, 55 (8), 1226–1238. doi: 10.1021/acs.biochem.5b01378.
 27. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. (2013). Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*, 29 (23), 3073–3079.
 28. Bibik I.V., Korokoin M.V., Krivokolysko S.G. et al. (2019). Determination of acute oral toxicity of individual tetrahydropyridone and hexahydroquinoline derivatives, derivatives of α -cyanothioacetamide. *Kursk Scientific and Practical Bull. Man and his Health*, 4, 96–103. doi: 10.21626/vestnik/2019-4/.
 29. Narkevich A., Vinogradov K. (2019). Methods of determining the minimal required sample size in medical research. *Social Aspects of Population Health*, 65, 6, 10. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.
 30. Mironov A.N. (2012). *Guidance for Conducting the Preclinical Studies of Drugs*. Moscow: Grif and K., 941 p. In Russ.
 31. Agayants I.M. (2015). *Elements of Statistics in the World of Chemistry: Processing of Experimental Data*. St. Petersburg: NOT, 618 p. In Russ.
 32. Petri A., Sabin K. (2002). *Illustrative Statistics in Medicine* (Trans.). Moscow: GEOTAR-Med, 144 p. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бибик Елена Юрьевна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки».

Курбанов Латиф Ильясович — студент 4-го курса ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки».

Григорян Станислав Арташесович — студент 4-го курса ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки».

Кривоколыско Дмитрий Сергеевич — соискатель кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки».

Кудрина Марина Андреевна — аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки».

Панков Андрей Александрович — д-р техн. наук, доцент, профессор кафедры транспортных техно-

ABOUT THE AUTHORS

Bibik Elena Yuryevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luka Lugansk State Medical University.

Kurbanov Latif Ilyasovich — 4th year Student, St. Luka Lugansk State Medical University.

Grygoryan Stanislav Artashesovich — 4th year Student, St. Luka Lugansk State Medical University.

Krivokolysko Dmitryi Sergeevich — Doctoral Student, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luka Lugansk State Medical University.

Kudrina Marina Andreevna — Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luka Lugansk State Medical University.

Pankov Andrey Aleksandrovich — Dr. Sci. (Tech.), Associate Professor, Professor, Department of Transport Technologies, Vladimir Dahl Lugansk State University.

Frolov Konstantin Aleksandrovich — Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luka Lugansk State Medical University; Chief Engineer, Chemex Scientific Lab, Vladimir Dahl Lugansk State University.

Dotsenko Viktor Viktorovich — Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Organic Chemistry and Tech-

логий ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

Фролов Константин Александрович — канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; главный инженер научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

Доценко Виктор Викторович — д-р хим. наук, профессор кафедры органической химии и технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (Краснодар); ведущий научный сотрудник НИЛ «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

Кривоколыско Сергей Геннадиевич — д-р хим. наук, профессор, старший научный сотрудник, научный руководитель НИЛ «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет имени Владимира Даля»; заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Образец цитирования: Бибики 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. С. 45–55.

nology, Kuban State University (Krasnodar); Leading Researcher, Chemex Scientific Lab, Vladimir Dahl Luhansk State University.

Krivokolysko Sergey Gennadievich — Dr. Sci. (Chem.), Professor, Senior Researcher, Principal Investigator, Chemex Scientific Lab, Vladimir Dahl Luhansk State University; Head, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luka Lugansk State Medical University.

Citation example: Bibik E.Yu., Kurbanov L.I., Grygoryan S.A., Krivokolysko D.S., Kudrina M.A., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. (2021). The analgesic activity of new sulfur-containing di- and tetrahydropyridine derivatives in the hot plate test. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 45–55.