

## Влияние новых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на морфологические показатели печени крыс с дексаметазоновым сахарным диабетом

Д.А. Тильченко<sup>1</sup>, Е.Ю. Бибик<sup>1</sup>, К.А. Фролов<sup>1, 2</sup>, В.В. Доценко<sup>2, 3</sup>, С.Г. Кривоколыско<sup>1, 2</sup>, Г.А. Батищева<sup>4</sup>, Е.С. Кетова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия

<sup>2</sup>ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», Луганск, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия

<sup>5</sup>ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии», Воронеж, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** На базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля нами синтезированы и отобраны на основе виртуального биоскрининга 4 образца производных частично гидрированных пиридинов, содержащих в четвертом положении фурановый фрагмент (лабораторные шифры – cv-150, cv-140, cv-083 и jep09-039), влияние которых на течение дексаметазонового сахарного диабета (СД) представляет интерес.

**Ц е л ь .** Изучить морфологические показатели печени крыс периода выраженных старческих изменений на модели дексаметазонового сахарного диабета на фоне фармакокоррекции новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Эксперимент проводили на 92 18-месячных белых беспородных крысах-самцах, путем введения *per os* 4 образцов 1,4-дигидропиридина в дозе 1 мг/кг для каждой отдельной группы животных с дексаметазоновым СД. Параллельно использовали контрольную (дексаметазоновый диабет) и интактную группы животных (без индуцированного стероидного сахарного диабета). Дексаметазон вводился на протяжении 13 сут. Интактная и контрольная группа животных насчитывала 12 особей. Четыре опытные группы животных состояли из 17 особей в каждой группе. Животные опытных групп получали через желудочный зонд одно из экспериментальных соединений cv-150, cv-140, cv-083 и jep09-039 из расчета 1 мг/кг массы тела на протяжении 21 сут.

**Р е з у л ь т а т ы .** На протяжении эксперимента от поздних осложнений СД погибло 10 животных. Гибель была зарегистрирована в контрольной и опытных группах, получавших в качестве фармакокоррекции соединения cv-083 и jep09-039. Наиболее выраженная гепатомегалия установлена у животных контрольной группы, абсолютная масса печени составила в среднем 16.43 г (3.4 % от массы тела) при показателях у животных интактной группы 14.44 г (2.8 % от массы тела). Масса печени крыс, получавших соединение cv-150, составила 12.90 г (2.74 % от массы тела). Минимальное количество патологических изменений печени было выявлено у животных, получавших частично гидрированный пиридин cv-083, частота которых составила 28.6 %. Максимальное количество патологических изменений было зарегистрировано у животных контрольной группы, получавших дексаметазон без коррекции – 88.9 %. У крыс интактной группы изменений печени выявлено не было.

**З а к л ю ч е н и е .** В группах животных, получавших фармакокоррекцию соединениями cv-150 и cv-140, в ходе эксперимента наблюдались положительные метаболические и психосоматические изменения. В этих опытных группах отсутствовала смертность. Согласно некроптическим исследованиям у этих соединений была обнаружена гепатопротекторная активность. Результат применения соединения cv-083 носит сомнительный характер.

Поступила в редакцию 07.06.2022  
Прошла рецензирование 29.08.2022  
Принята к публикации 21.09.2022

Автор, ответственный за переписку

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

Received 07.06.2022  
Revised 29.08.2022  
Accepted 21.09.2022

Corresponding author

Elena Yu. Bibik: St. Luka Lugansk State Medical University, 1G, quarter of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic.  
E-mail: helen\_bibik@mail.ru

Соединение jen09-039 не оказало никакого положительного влияния на течение дексаметазонового сахарного диабета.

**Ключевые слова:** производные пиридина, дексаметазоновый сахарный диабет, печень.

**Образец цитирования:** Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Батищева Г.А., Кетова Е.С. Влияние новых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на морфологические показатели печени крыс с дексаметазоновым сахарным диабетом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):118-131. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-118-131

## The effect of new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives, on the liver morphological parameters in rats with dexamethasone-induced diabetes mellitus

D.A. Tilchenko<sup>1</sup>, E.Yu. Bibik<sup>1</sup>, K.A. Frolov<sup>1,2</sup>, V.V. Dotsenko<sup>2,3</sup>, S.G. Krivokolysko<sup>1,2</sup>, G.A. Batishcheva<sup>4</sup>, E.S. Ketova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

<sup>2</sup>Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia

<sup>3</sup>Kuban State University, Krasnodar, Russia

<sup>4</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

<sup>5</sup>Clinic of Dermatooncology and Cosmetology, LLC, Voronezh, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** On the basis of the Chemex Scientific Lab of the Vladimir Dahl Lugansk State University we have synthesized and selected 4 samples of partially hydrogenated pyridine derivatives via *in silico* screening, containing a furan fragment in the fourth position (codenamed cv-150, cv-140, cv-083 and jen09-039), the effect of which on the course of dexamethasone-induced diabetes mellitus (DM) is of interest.

**A i m .** To study the morphological parameters of the liver of dexamethasone-induced diabetic rats during a period of pronounced senile changes in the setting of pharmacological treatment with new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** The experiment was carried out with 92 18-month-old albino male rats, by administering *per os* 4 samples of 1,4-dihydropyridine at a dose of 1 mg/kg to each individual group of animals with dexamethasone-induced diabetes mellitus. Simultaneously, a control group (dexamethasone-induced diabetes) and a group of intact animals (without steroid-induced diabetes) were used. Dexamethasone was administered for 13 days. The intact and control group of animals consisted of 12 individuals. Four experimental groups of animals consisted of 17 individuals in each group. Animals of the experimental groups received one of the study compounds cv-150, cv-140, cv-083 and jen09-039 via gastric tube at a dose of 1 mg/kg body weight for 21 days.

**R e s u l t s .** During the experiment, 10 animals died from late complications of DM. Death was recorded in the control and experimental groups treated with cv-083 and jen09-039 compounds. The most pronounced hepatomegaly was found in animals of the control group, the absolute liver weight averaged 16.43 g (3.4% of body weight) with indicators in intact animals group of 14.44 g (2.8% of body weight). The liver weight of rats treated with the cv-150 compound was 12.90 g (2.74% of body weight). The minimal number of pathological changes of the liver was detected in animals receiving partially hydrogenated pyridine cv-083 – 28.6%. The maximum number of pathological changes was registered in control animals receiving dexamethasone without pharmacological treatment – 88.9%. No liver changes were detected in intact rats.

**C o n c l u s i o n .** Positive metabolic and psychosomatic changes were observed during the experiment in groups of animals treated with cv-150 and cv-140 compounds. There was no mortality in these experimental groups. According to necroptic study, hepatoprotective activity was found in these compounds. The result of using the cv-083 compound is questionable. The jen09-039 compound did not have any positive effect on the course of dexamethasone-induced diabetes.

**Keywords:** pyridine derivatives, dexamethasone-induced diabetes, liver.

**Citation example:** Tilchenko D.A., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Batishcheva G.A., Ketova E.S. The effect of new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives, on the liver morphological parameters in rats with dexamethasone-induced diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):118-131. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-118-131

## ВВЕДЕНИЕ

Такое осложнение, как стероидный сахарный диабет (СД), известно еще со времен первых применений глюкокортикостероидов (ГКС) в клинической практике для лечения различных хронических заболеваний, имеющих соответствующие для этого показания. Уже с начала 1940-х гг. использование глюкокортикоидной терапии для лечения аутоиммунных заболеваний ознаменовалось массой осложнений, связанных с метаболическими нарушениями [1]. Тесная связь между вероятностью возникновения заболевания и дозой и схемой лечения широко освещена в литературе [2, 3]. Механизмы диабетогенного действия ГКС многогранны, среди основных можно назвать индукцию резистентности к инсулину и дисфункцию островковых клеток поджелудочной железы [4].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) способствовала еще большей актуализации данной проблемы. Системные кортикостероиды способны подавлять цитокиновый шторм и снижать риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, повышая, таким образом, вероятность благоприятного исхода COVID-19. Использование системных ГКС является недорогим и доступным лечением, которое может применяться в глобальных масштабах [5].

Наличие у пациента с COVID-19 коморбидного состояния не способствует благоприятному исходу заболевания. Так, согласно исследованиям частота тяжелого течения COVID-19 была в 1.3–3.9 раза выше, а частота летальных исходов в 1.5–4.4 раза выше у людей с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без этой патологии [6], а сочетание СД, ожирения и артериальной гипертензии увеличивает риск летального исхода почти в 5 раз [7]. Если принять во внимание, что 86 % больных СД страдают избыточной массой тела или ожирением, становятся понятны истинные масштабы проблемы [8]. Помимо этого, следует учитывать непосредственное цитотоксическое воздействие SARS-CoV-2 на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, гепатоциты, миоциты и т.д. Повреждение  $\beta$ -клеток является непосредственной причиной возникновения инсулинодефицита, снижения уровня собственного инсулина и, как следствие, гипергликемии. Цитокиновый шторм дополнительно усиливает инсулинорезистентность и, таким образом, усугубляет гипергликемию [9]. Гипергликемия связана с ухудшением прогноза COVID-19 и является независимым предиктором тяжелого течения заболевания [10]. Повреждение гепатоцитов

## INTRODUCTION

Such a complication as steroid-induced diabetes mellitus (DM) has been known since the first use of corticosteroids (CS) in clinical practice for the treatment of various chronic diseases having appropriate indications for their administration. Since the early 1940s, the use of glucocorticoid therapy for the treatment of autoimmune diseases has been marked by a mass of complications associated with metabolic disorders [1]. The close relationship between the probability of disease occurrence and the dose and treatment regimen is widely covered in the literature [2, 3]. The mechanisms of the diabetogenic action of CS are multifaceted, among the main ones are induction of insulin resistance and dysfunction of pancreatic islet cells [4].

The pandemic of a novel coronavirus infection (COVID-19) has contributed to an even greater urgency of this problem. Systemic corticosteroids are able to suppress the cytokine storm and reduce the risk of acute respiratory distress syndrome, thus increasing the likelihood of a favorable outcome of COVID-19. The use of systemic CS is an inexpensive and affordable care that can be applied on a global scale [5].

The presence of a comorbid condition in a patient with COVID-19 does not contribute to a favorable outcome of the disease. Thus, according to studies, prevalence of severe COVID-19 was 1.3–3.9 times and mortality was 1.5–4.4 times higher in people with diabetes compared to patients without this pathology [6], and the combination of diabetes, obesity, and hypertension increases the risk of death by almost 5 times [7]. If we take into account that 86% of DM patients are overweight or obese, the true scale of the problem becomes clear [8]. In addition, the direct cytotoxic effect of SARS-CoV-2 on pancreatic  $\beta$ -cells, hepatocytes, myocytes, etc. should be taken into account. Damage to  $\beta$ -cells is the direct cause of insulin deficiency, a decrease in the level of native insulin and, as a consequence, hyperglycemia. The cytokine storm additionally enhances insulin resistance and, thus, exacerbates hyperglycemia [9]. Hyperglycemia is associated with a worsening of the COVID-19 prognosis and is an independent predictor of the severe course of the disease [10]. The lesion of hepatocytes and myocytes leads to increased insulin resistance [11].

With the use of CS, the risk of diabetes mellitus onset, decompensation of the glycemic profile, and the occurrence of transient hyperglycemia increases. For this reason, it is particularly urgent

и миоцитов ведет к усилению инсулинорезистентности [11].

На фоне приема глюкокортикоидов повышается риск манифестации сахарного диабета, декомпенсации гликемического профиля, а также возникновения транзиторной гипергликемии. По этой причине особо актуальным является поиск принципиально новых лекарственных средств, не только эффективно снижающих содержание глюкозы в крови, но также нормализующих обменные процессы, лежащие в основе патогенеза СД.

В научных публикациях последнего десятилетия нередко встречаются данные о биологической активности отдельных производных цианоацетамида. Так, показано, что некоторые образцы цианоацетамида обладают высокой гепатопротекторной [12–14] и анальгетической [15, 16] активностью, выраженными противовоспалительным [17, 18], антидепрессантным [19], аналептическим [20] и адаптогенным [19] эффектами.

Предварительно нами был проведен виртуальный биоскрининг синтезированных на базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» (Луганский государственный университет им. Владимира Даля) 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов [21] с использованием следующих онлайн-ресурсов: SwissTargetPrediction (Swiss Institute of Bioinformatics; <http://swisstargetprediction.ch/index.php>), 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/>).

Отобранные с помощью этих программ четыре новых производных пиридина являются наиболее перспективными, с учетом предполагаемых биомишеней, для фармакокоррекции гипергликемического состояния. Их лабораторные шифры – cv-150, cv-140, cv-083, jen09-039 и соответствующее химическое строение представлены на рис. 1. Эти соединения являются объектами для дальнейших наших доклинических исследований по изучению гипогликемической активности.

Перечень потенциальных биологических мишеней, к которым вышеперечисленные соединения проявили высокую степень сродства *in silico*, оказался достаточно разнообразным. Среди самых вероятных точек приложения можно перечислить следующие:

to search for fundamentally new drugs that not only effectively reduce blood glucose, but also normalize the metabolic processes underlying the pathogenesis of DM.

In scientific publications of the last decade, data on the biological activity of some cyanothioacetamide derivatives are often found. Thus, it has been shown that some cyanothioacetamide derivatives have high hepatoprotective [12–14] and analgesic [15, 16] action, pronounced anti-inflammatory [17, 18], antidepressant [19], analeptic [20] and adaptogenic [19] effects.

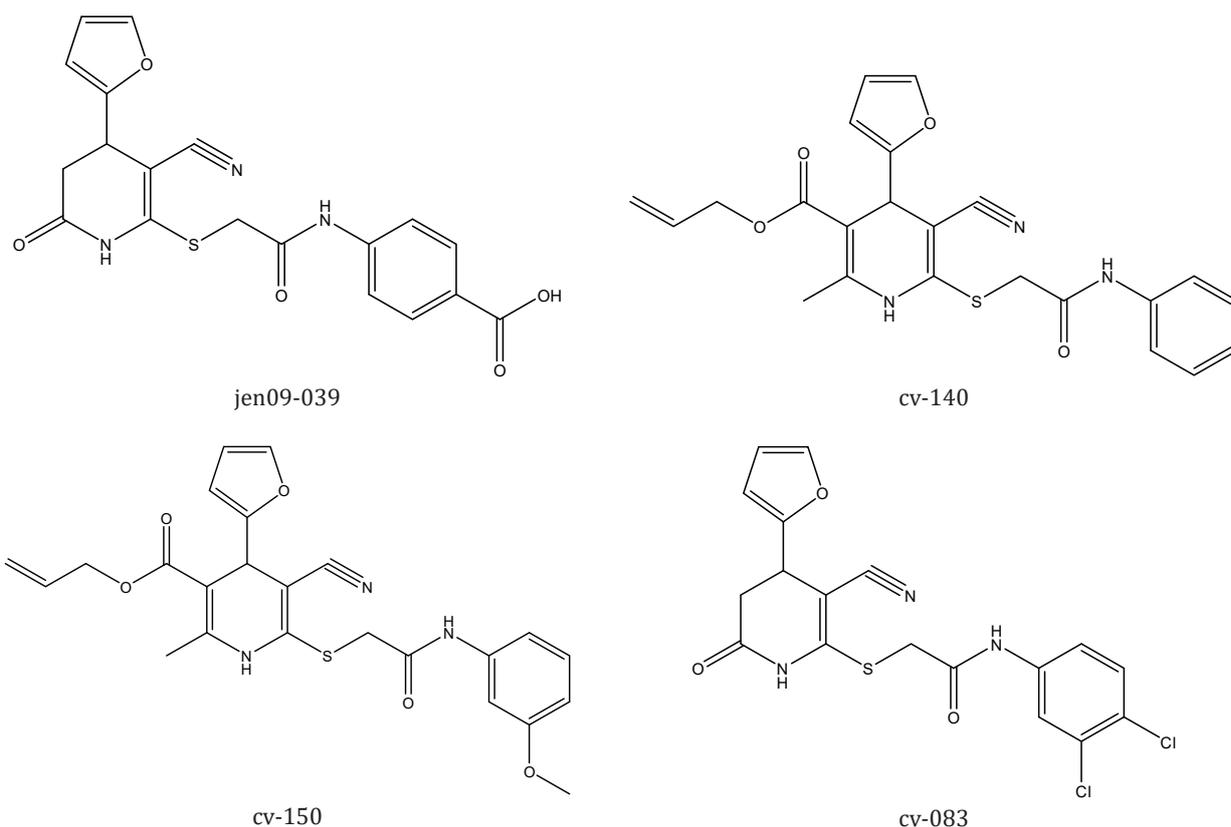
Previously, we conducted *in silico* screening of synthesized compounds on the basis of the Chemex Scientific Lab (Vladimir Dahl Lugansk State University) 170 new derivatives of di- and tetrahydropyridines [21] using the following resources: the Swiss Target Prediction developed by scientists at the Swiss Institute of Bioinformatics (<http://swisstargetprediction.ch/index.php>), 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/>).

Four new pyridine derivatives selected with the help of these webtools are the most promising, taking into account the expected targets for pharmacological treatment of hyperglycemic state. Their laboratory codenames – cv-150, cv-140, cv-083, jen09-039 and the chemical structure are shown in Fig. 1. These compounds are objects for our further preclinical studies of hypoglycemic activity.

The list of potential biological targets to which the above compounds showed a high affinity *in silico* turned out to be quite diverse. Among the most likely targets the following can be named:

- different adenosine receptors (cv-150, cv-083, jen09-039);
- glycogen synthase kinase-3 beta (GSK 3 $\beta$ ) (cv-140, cv-083, jen09-039);
- different endothelin receptors (EDNRA и EDNRB) (cv-140, cv-083, jen09-039);
- different cannabinoid receptors (CB1 и CB2) (cv-150, cv-083, cv-140);
- rhodopsin-like G protein-coupled receptor 119 (Gpr119) (cv-140, cv-083).

In addition to the general affinity trends for certain biological targets, the compounds we have selected also have unique differences. Thus, the cv-150 compound is likely to action on corticosteroid receptors (NR3CI), enzyme system of the microsomal liver cytochrome P-450 (CYP2C9, CYP2C19



**Рис. 1.** Химические формулы и лабораторные шифры 4 новых производных пиридина  
**Fig. 1.** Structural formulas and laboratory codenames of 4 new pyridine derivatives

- аденозиновые рецепторы разных классов (cv-150, cv-083, jen09-039);
- фермент киназа-3-гликогенсинтазы бета (GSK 3 $\beta$ ) (cv-140, cv-083, jen09-039);
- эндотелиновые рецепторы разных типов (EDNRA и EDNRB) (cv-140, cv-083, jen09-039);
- каннабиоидные рецепторы разных типов (CB1 и CB2) (cv-150, cv-083, cv-140);
- родопсиноподобный рецептор Gpr119 (cv-140, cv-083).

Помимо общих тенденций сродства к определенным биологическим мишеням у отобранных нами соединений есть и уникальные отличия. Так, для соединения cv-150 характерно вероятное воздействие на рецепторы глюкокортикоидов (NR3C1), ферментную систему митохондриальной системы печени цитохрома P-450 (CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1) и серотониновый рецептор (HTR6). Для соединения cv-140 прогнозируется воздействие на орексиновые рецепторы (Hertr1 и Hertr2), фермент моноаминоксидазу типа А (MAO-A), рецепторы к ангиотензину II типа 1А и 1В (Agtr1 и Agtr1b) и рецепторы к дофамину 2-го и 3-го типа (DRD2 и DRD3). Для соединения cv-083 возможно взаимодействие с сигма-опиоидными

and CYP2E1), and serotonin receptor 6 (HTR6). The effect on orexin receptors (Hertr1 and Hertr2), enzyme type A monoamine oxidase (MAO-A), angiotensin II type 1A and 1B receptors (Agtr1 and Agtr1b), and dopamine receptors 2 and 3 (DRD2 and DRD3) is predicted for the cv-140 compound. For the cv-083 compound, an interaction with sigma receptors (Sigma1), dopamine receptor 4 (DRD4), serotonin receptors 2A, 2B, 2C (HTR2A, HTR2B, HTR2C) is possible. For the compound jen09-039, an action on the angiotensin converting enzyme (ACE), arginine vasopressin 1a and 2 receptors (AVPR1a and AVPR2), renin receptors (Ren1) and neprilysin (membrane metalloendopeptidase – MME) is probable.

Taking into account the above possible mechanisms of action on a living organism, the hypoglycemic, hypotensive, adaptogenic, antidepressant effects of synthesized compounds can be expected *in vivo*. It is likely that there is a regulating action on metabolic processes in the form of an organ protection, in particular due to normalization of peripheral blood circulation, which is especially important in diabetes mellitus. In addition, it is possible to normalize the activity of the nervous system in sleep-wake rhythm disorders, which is very relevant for

рецепторами (Sigmar1), дофаминовыми рецепторами 4-го типа (DRD4), серотониновыми рецепторами 2-го типа подтипов А, В, С (HTR2A, HTR2B, HTR2C). Для соединения jеn09-039 вероятно воздействие на ангиотензинпревращающий фермент (ACE), рецепторы вазопрессина типов 1a и 2 (AVPR1a и AVPR2), рецепторы ренина (Ren1) и нейропептид неприлизин (Mme).

Учитывая вышеперечисленные возможные механизмы воздействия на живой организм, можно ожидать *in vivo* гипогликемический, гипотензивный, адаптогенный, антидепрессантный эффекты синтезированных соединений. Вероятно наличие регулирующего действия на метаболические процессы в виде органопротекторного эффекта, в частности за счет нормализации периферического кровообращения, что особенно важно при сахарном диабете. Кроме этого, возможна нормализация деятельности нервной системы в условиях нарушения ритмов сна и бодрствования, что очень актуально при той или иной форме ожирения и метаболическом синдроме в целом.

Без преувеличения можно сказать, что на данный момент наблюдаются несколько одновременно протекающих и усугубляющих друг друга пандемий инфекционного и неинфекционного происхождения. Пандемиями неинфекционной природы давно принято считать постоянный рост числа заболевших сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением. Пациенты с вышеперечисленными заболеваниями составляют группу риска в случае заражения коронавирусом. Комплексная проблема требует комплексного подхода, поэтому своевременным и актуальным следует считать поиск новых лекарственных соединений не только с гипогликемической активностью, но и с другими свойствами, направленными на коррекцию метаболических нарушений. На этом фоне очень перспективно выглядит обширная группа соединений частично гидрированных пиридинов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение морфологических показателей печени крыс периода выраженных старческих изменений с дексаметазоновым сахарным диабетом на фоне фармакокоррекции новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в соответствии с правилами качественной лабораторной прак-

one or another form of obesity and metabolic syndrome in general.

It is no exaggeration to say that, at the moment, there are several simultaneously occurring and aggravating pandemics of infectious and non-infectious origin. Pandemics of non-infectious nature have long been considered to be a constant increase in incidence of diabetes, cardiovascular diseases and obesity. Patients with the above diseases constitute a risk group in case of infection with coronavirus. This problem requires an integrated approach; therefore, the search for new pharmaceuticals not only with hypoglycemic activity, but also with other properties for treatment metabolic disorders should be considered timely and relevant. Thereby, an extensive group of compounds of partially hydrogenated pyridines looks very promising.

## AIM OF THE RESEARCH

To study the morphological parameters of the liver of dexamethasone-induced diabetic rats during a period of pronounced senile changes in the setting of pharmacological treatment with new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives.

## MATERIALS AND METHODS

The experiments were conducted in accordance with the rules of Good Laboratory Practice, established requirements for preclinical research in the Russian Federation (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 708n of August 23, 2010), as well as the recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (1997).

The experiment was carried out on 92 18-month-old albino male rats weighing 340–640 g, obtained from the vivarium of the St. Luka Lugansk State Medical University, in the winter period – in the laboratory of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology. The animals received food and water in unlimited quantities. Given the high degree of variation in the weight of experimental animals, the groups were formed in such a way that the average weight of rats in the group was approximately the same – 478–502 g.

Initially, the animals were divided into 2 groups. A group of intact animals (12 individuals) and an experimental group (80 individuals). Modeling of dexamethasone-induced diabetes was carried out in the experimental group. To do this, dexamethasone was injected into the intraperitoneal space for 13 days

тики, установленными требованиями к доклиническим исследованиям в РФ (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Эксперимент проводили на 92 белых беспородных 18-месячных крысах-самцах массой 340–640 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», в зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии. Животные получали корм и воду в неограниченном количестве. Учитывая высокую степень вариации по массе подопытных животных, группы были сформированы таким образом, чтобы средняя масса крыс в группе была примерно одинаковой – 478–502 г.

Изначально животные были разделены на 2 группы. Группа интактных животных (12 особей) и опытная группа (80 особей). В опытной группе моделировали дексаметазоновый сахарный диабет. Для этого вводили во внутрибрюшинное пространство дексаметазон на протяжении 13 сут из расчета 125 мкг/кг [22]. Крыс опытной группы, в свою очередь, разделили на одну контрольную (12 животных) и четыре опытные группы (по 17 животных). Животные из контрольной группы, как и интактные животные, до конца эксперимента не подвергались никакому воздействию. Животные из опытных групп получали через желудочный зонд одно из экспериментальных соединений – cv-150, cv-140, cv-083 и jen09-039 из расчета 1 мг/кг массы на протяжении 21 сут.

На протяжении всех этапов эксперимента проводились визуальные наблюдения за внешним видом животных, а также за их поведенческими реакциями. По окончании эксперимента было осуществлено контрольное взвешивание каждого животного ( $M_{\text{жив}}$ ), после чего была проведена эвтаназия всех шести групп животных под эфирным наркозом. С учетом циркадных ритмов, эвтаназию осуществляли в одно и то же время суток (в 9 ч утра) с извлечением из брюшной полости печени для проведения органомерических исследований.

Печень осматривали на предмет патологических изменений, измеряли с использованием торсионных весов ее массу ( $M_{\text{орг}}$ ). В этом эксперименте впервые применялась специально разра-

at a dose of 125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  [22]. The rats of the experimental group, in turn, were divided into one control group (12 animals) and four experimental groups (17 animals each). Animals from the control group, as well as intact animals, were not exposed to any effects until the end of the experiment. Animals from the experimental groups received one of the experimental compounds – cv-150, cv-140, cv-083, and jen09-039 at a dose of 1 mg/kg of the weight for 21 days via gastric tube.

During all stages of the experiment, there were visual observations of the appearance of animals, as well as their behavioral reactions. At the end of the experiment, a control weighing of each animal ( $W_{\text{alive}}$ ) was carried out, after that animals all six groups were euthanized under ether anesthesia. Taking into account circadian rhythms, the euthanasia was performed at the same time of day (at 9 a.m.) with the removal of the liver from the abdominal cavity for organometry.

The liver was examined for pathological changes, its weight was measured using a torsion balance ( $W_{\text{org}}$ ). In this experiment, a novel method of volumetry of the internal organs of laboratory animals was used for the first time [23]. The use of the volume displacement method by means of a graduated cylinder and a standard syringe kit simplified obtaining the exact value of the rat liver volume ( $V_{\text{org}}$ ), despite the complex spatial configuration of this organ. In order to preserve the structure of the organ, normal saline was used as the displaced liquid. Based on the data obtained, the calculations of the relative weight of the liver were made ( $W_{\text{rel}} = W_{\text{org}} / W_{\text{alive}} \cdot 100\%$ ) and liver density ( $\rho = W_{\text{rg}} / V_{\text{org}}$ ).

For each data set, the mean value ( $M$ ), standard error ( $m$ ), root-mean-square deviation  $\sigma$ , variance of values  $\sigma^2$  and coefficient of variation  $V$  were calculated. The calculations were carried out using Microsoft Excel 6.0. The evaluation of statistical significance was determined using the Student's test ( $p < 0.05$ ).

## RESULTS AND DISCUSSION

At the stage of modeling steroid-induced diabetes, when dexamethasone was administered to animals of experimental groups, a stable decrease in body weight was recorded in all rats. In the group of intact animals, on the contrary, the body weight of the rats increased. During this period, observation of animals testified to significant differences in the appearance and behavioral reactions of the experimental animals from intact ones, characteristic of the DM pathogenesis.

ботанная методика волюметрии внутренних органов лабораторных животных [23]. Использование метода вытесняемой жидкости посредством применения мерного цилиндра и набора стандартных медицинских шприцев упростило получение точного значения объема печени ( $V_{орг}$ ) крысы, несмотря на сложную пространственную конфигурацию этого органа. С целью сохранения структуры органа в качестве вытесняемой жидкости был использован физиологический раствор. Исходя из полученных данных были произведены расчеты относительной массы печени ( $M_{отн} = M_{орг} / M_{жив} \cdot 100 \%$ ) и плотности печени ( $\rho = M_{орг} / V_{орг}$ ).

Для каждого массива данных было вычислено среднее значение ( $M$ ), стандартная ошибка ( $m$ ), стандартное среднеквадратичное отклонение  $\sigma$ , дисперсия значений  $\sigma^2$  и коэффициент вариации  $V$ . Расчеты проводились с помощью программы Microsoft Excel 6.0. Оценку статистической значимости проводили с помощью критерия Стьюдента ( $p < 0.05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе моделирования стероидного сахарного диабета, когда опытным группам животных вводился дексаметазон, у всех крыс зафиксировано стабильное снижение массы тела. В интактной группе, напротив, масса тела крыс увеличивалась. В этот период наблюдение за животными свидетельствовало о существенных отличиях внешнего вида и поведенческих реакций опытной группы от интактной, характерных для патогенеза СД.

На этапе фармакокоррекции животные восстанавливали потерянную массу тела. Это наблюдалось в контрольной и во всех четырех опытных группах. Помимо этого, улучшалось состояние шерстяного покрова, начали заживать раны и язвы (появившиеся на этапе моделирования) и уменьшалась частота проявлений агрессивного поведения. На протяжении эксперимента была зафиксирована гибель 10 животных. Погибшие животные имели явно выраженные признаки поздних сосудистых осложнений. Смертность в контрольной группе составила 4 животных (25 %), в опытной группе – cv-083 3 животных (17.6 %) и в опытной группе jen09-039 – 4 животных (23.5 %). В интактной группе и опытных группах, получавших частично гидрированные пиридины cv-150 и cv-140, смертность крыс нами зарегистрирована не была.

Результаты измерений и расчетов представлены в табл. 1.

At the stage of pharmacological treatment, the animals regained their lost body weight. This was observed in the control group and in all four experimental groups. In addition, the condition of hair coat improved, wounds and ulcers (which appeared at the modeling stage) began to heal, and the frequency of aggressive behavior decreased. During the experiment, the death of 10 animals was recorded. The dead animals had pronounced signs of late vascular complications. Mortality in the control group was 4 animals (25%), in the experimental group cv-083 – 3 animals (17.6%), and in the experimental group jen09-039 – 4 animals (23.5%). In the group of intact animals and the groups of experimental animals receiving partially hydrogenated pyridines cv-150 and cv-140, we did not register rat mortality.

The results of measurements and calculations are presented in Table 1.

Although the dynamics of a decrease and increase in body weight took place, as can be seen from Table 1, eventually, the dynamics of their numerical values do not have statistical significance in all experimental groups, and in the control group. A constant and stable increase in body weight in the intact group reliably indicates the continuation of a slow weight gain characteristic of the period of pronounced senile changes and is within 0.01–0.2% of body weight daily [24].

According to the data from Table 1, the liver weight was minimal in the group of intact animals, both in absolute and relative terms. The minimum liver weight was detected in the experimental group cv-150, the absolute value of which was less than that in the group of intact animals. However, the relative weight of the liver of this group of animals was comparable with the same indicator in the group of intact animals. The maximum liver weight, both in absolute and relative terms, was recorded in animals of the control group. An intermediate position for liver weight is occupied by groups of animals that received pharmacological treatment with cv-150 and cv-140 compounds, the relative weight indicators of which do not have significant differences between each other. The indicators of the absolute liver weight of rats in the experimental group jen09-039 are close to the indicators of the intact animals. However, given the relatively small body weight of the animals themselves, the relative liver weight indicator has the maximum value among the experimental groups and is close to that in the control group.

**Таблица 1.** Динамическая характеристика изменения массы тела, показатели относительной и абсолютной массы, объема и плотности печени лабораторных животных со стероидным сахарным диабетом и фармакокоррекцией производными цианотиоацетамида – частично гидрированными пиридинами**Table 1.** Dynamic characteristics of body weight changes, indicators of relative and absolute weight, volume and density of the liver of laboratory animals with steroid DM and treatment with cyanothioacetamide derivatives – partially hydrogenated pyridines

Группа животных Animals	Показатель Indicator	Начальная масса тела животного (г) Baseline body weight (g)	Конечная масса тела животного (г) Final body weight (g)	Прирост/снижение массы тела (%) Increase/decrease in body weight (%)	Абсолютная масса печени (г) Absolute liver weight (g)	Относительная масса печени (%) Relative liver weight (%)	Объем печени (см <sup>3</sup> ) Liver volume (cm <sup>3</sup> )	Плотность печени (г/см <sup>3</sup> ) Liver density (g/cm <sup>3</sup> )
Интактная Intact (n = 12)	M	481.75	514.25	107	14.44	2.80	14.00	1.03
	m	16.26	21.43	3	0.80	0.09	0.80	0.01
	$\sigma^2$	3174.20	5510.09	0.0121	7.673	0.096	7.618	0.0009
	$\sigma$	56.34	74.23	0.110	2.77	0.310	2.76	0.030
	V	11.7	14.4	10.3	19.2	11.1	19.7	2.91
Контрольная Control (n = 9)	M	489.86	485.29	100	16.43	3.40	16.08	1.02
	m	34.60	29.35	5	1.33	0.21	1.16	0.01
	$\sigma^2$	8377.81	6030.24	0.0177	12.328	0.308	9.411	0.0012
	$\sigma$	91.53	77.65	0.133	3.51	0.555	3.07	0.035
	V	18.7	16.0	13.3	21.4	16.3	19.1	3.41
Опытная Experimental (cv-150) (n = 17)	M	492.73	470.60	96	12.90	2.74	12.42	1.04
	m	19.66	19.28	1	0.68	0.09	0.61	0.03
	$\sigma^2$	5799.07	5576.97	0.0033	6.925	0.135	5.558	0.0129
	$\sigma$	76.15	74.68	0.058	2.63	0.367	2.36	0.113
	V	15.5	15.9	6.0	20.4	13.4	19.0	10.9
Опытная Experimental (cv-140) (n = 17)	M	492.21	494.29	101	15.13	3.05	14.62	1.03
	m	14.42	12.84	1	0.55	0.06	0.38	0.01
	$\sigma^2$	2909.41	2306.37	0.0015	4.303	0.047	2.048	0.0030
	$\sigma$	53.94	48.02	0.038	2.07	0.216	1.43	0.055
	V	11.0	9.7	3.8	13.7	7.1	9.8	5.34
Опытная Experimental (cv-083) (n = 14)	M	502.38	487.46	97	14.90	3.07	13.60	1.10
	m	14.49	20.89	3	0.71	0.11	0.71	0.02
	$\sigma^2$	2728.09	5675.44	0.0096	6.490	0.15	6.527	0.0040
	$\sigma$	52.23	75.34	0.098	2.55	0.387	2.55	0.063
	V	10.4	15.5	10.1	17.1	12.6	18.8	5.75
Опытная Experimental (j039-09) (n = 13)	M	477.67	476.50	99	14.73	3.15	13.71	1.08
	m	23.26	27.04	2	0.61	0.12	0.60	0.02
	$\sigma^2$	6493.33	8773.91	0.0053	4.422	0.17	4.274	0.0037
	$\sigma$	80.58	93.67	0.073	2.10	0.418	2.07	0.061
	V	16.9	19.7	7.3	14.3	13.3	15.1	5.65

Динамика снижения и набора массы тела животными хоть и имела место, однако в конечном итоге, как видно из табл. 1, численные их показатели не имеют статистической значимости во всех опытных группах и группе контроля. Постоянный и стабильный рост массы тела в интактной группе достоверно свидетельствует о продолжении медленного набора массы тела, характерного для периода выраженных старче-

In addition to such important indicators as the relative and absolute weight of the liver, the volume of this organ was also measured. The new indicator allows us to calculate the density of the organ, which was not previously mentioned in the literature. In our opinion, the study of such indicator as the density of organ of an animal is quite important, since the organ density depends on its structure and indirectly reflects its physiological state.

ских изменений, и находится в пределах 0.01–0.2 % массы тела ежедневно [24].

Согласно представленным в табл. 1 данным, масса печени оказалась минимальной в интактной группе животных, причем как по абсолютному, так и по относительному показателю. Минимальная масса печени была выявлена в опытной группе cv-150, абсолютный показатель которой оказался меньше такового в интактной группе. Однако относительная масса печени в этой группе животных оказалась сопоставимой с аналогичным показателем в интактной группе. Максимальная масса печени, как в абсолютных, так и в относительных по отношению к массе тела животных показателях, была зарегистрирована у подопытных животных контрольной группы. Промежуточное положение по показателям массы печени занимают группы животных, получавших фармакокоррекцию соединениями cv-150 и cv-140, относительные показатели массы которых не имеют между собой достоверных отличий. Показатели абсолютной массы печени крыс в опытной группе jen09-039 близки к показателям интактной группы. Однако, учитывая сравнительно небольшую массу тела самих животных, показатель относительной массы печени имеет максимальное значение среди опытных групп и близок к таковому в контрольной группе.

Помимо таких важных показателей, как относительная и абсолютная масса печени животных, также был измерен объем этого органа. Новый показатель позволяет вычислить плотность органа, чего ранее в литературе не встречалось. По нашему мнению, исследование такого показателя, как плотность органа животного, является достаточно важным, поскольку плотность органа зависит от его структуры и косвенно отражает его физиологическое состояние.

Согласно полученным данным, значения плотности печени животных контрольной группы, а также опытных групп cv-150 и cv-140 не имеют достоверных отличий в сравнении с интактными крысами. Плотность печени крыс групп cv-083 и jen09-039 существенно выше, чем в группе интактных животных – 1.10 и 1.08 г/см<sup>3</sup> соответственно против 1.03 г/см<sup>3</sup> в интактной группе.

Результаты визуального осмотра печени экспериментальных животных представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, патологических изменений в интактной группе зарегистрировано не было. Печень этих животных имела нормальную

According to the data obtained, the liver density values of animals in the control group, as well as experimental groups cv-150 and cv-140, have no significant differences in comparison with intact rats. The liver density of rats in the cv-083 and jen09-039 groups is significantly higher than in the group of intact animals. Their values were 1.10 and 1.08 g/cm<sup>3</sup>, respectively, versus 1.03 g/cm<sup>3</sup> in the intact group.

The results of visual observation of the liver of experimental animals are presented in Table 2.

As can be seen from Table 2, no pathological changes were registered in the group of intact animals. The liver of these animals was of a normal dark crimson color. In the control group, pathological changes were found in 88.9% of cases, and in 77.8% of cases, the liver of rats of the control group had a whitish gray color, which is characteristic of cholestatic hepatitis caused by corticosteroids [25].

As compared to the control group parameters, there were no statistically significant differences in the experimental group jen09-039 – the per cent of animals with pathological liver changes in this group was 84.6. In the experimental group cv-083, pathological liver changes characteristic of cholestatic hepatitis were found in 28.6% of cases. In the groups of experimental animals treated with the partially hydrogenated pyridines cv-150 and cv-140, pathological changes occurred in 41.2 and 47.1% of cases, respectively, and the presence of only whitish color of the organ when using the compound cv-083 – in 29.4% of cases.

## CONCLUSION

According to observations of metabolic and psychosomatic changes during the experiment, there was a positive dynamic of changes in groups of animals treated with the studied cv-150 and cv-140 compounds. An important factor is the absence of mortality in these groups. Necroptic study confirms the hepatoprotective activity of these compounds. The cv-083 compound also had a positive effect on the liver of the animals; however, the high mortality and the maximum liver density in this group cast a doubt on the feasibility of its use as a hepatoprotector in steroid-induced diabetes in the future. The jen09-039 compound did not have a positive effect on the course of dexamethasone-induced diabetes.

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

**Таблица 2.** Результаты некротического исследования печени лабораторных животных со стероидным сахарным диабетом и фармакокоррекцией производными цианотиоацетамида – частично гидрированными пиридинами  
**Table 2.** Results of necroptic study of the liver of laboratory animals with steroid DM and treatment with cyanothioacetamide derivatives – partially hydrogenated pyridines

Группа животных Animals	Норма Standard	Неравномерная расцветка Uneven color	Наличие инфильтрата Presence of infiltration	Белесая окраска Whitish color	Всего Total
Интактная / Intact	12	0	0	0	12
Контрольная / Control	1	1	1	7	9
Опытные / Experimental:					
cv-150	10	1	1	5	17
cv-140	9	1	2	5	17
cv-083	10	0	0	4	14
jen09-039	2	0	3	8	13

темно-малиновую окраску. В контрольной группе патологические изменения проявились в 88.9 % случаев, причем в 77.8 % случаев печень у крыс из контрольной группы имела белесо-серую окраску, что характерно для холестатического гепатита, вызываемого глюкокортикостероидами [25].

Достоверно значимых различий в сравнении с показателями контрольной группы в опытной группе jen09-039 не наблюдалось – процент животных с обнаруженными патологическими изменениями печени в этой группе составил 84.6. В опытной группе cv-083 патологические изменения печени, характерные для холестатического гепатита, наблюдались в 28.6 % случаев. В опытных группах животных, получавших частично гидрированные пиридины cv-150 и cv-140, патологические изменения встречались в 41.2 и 47.1 % случаев соответственно, а наличие только белесой окраски при использовании соединения cv-083 – в 29.4 % случаев.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hwang J.L., Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014;30(2):96-102. DOI: 10.1002/dmrr.2486.
2. Абылайулы Ж., Большакова С.В., Есиркепова Г.С. и др. Гормон метилпреднизолон как фактор риска развития стероидного сахарного диабета у пациентов с ревматоидным артритом // *Вестн. Казахского национального мед. ун-та.* 2018;2:484-486.
3. Gonzalez-Gonzalez J.G., Mireles-Zavala L.G., Rodriguez-Gutierrez R. et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013;5:18. DOI: 10.1186/1758-5996-5-18.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно наблюдениям за метаболическими и психосоматическими изменениями в ходе эксперимента, имела место положительная динамика изменений в группах животных, получавших фармакокоррекцию исследуемыми соединениями cv-150 и cv-140. Важным фактором является отсутствие смертности в этих группах. Некротиические исследования подтверждают гепатопротекторную активность этих соединений. Вещество cv-083 также оказывает положительное воздействие на печень животного, однако высокая смертность и максимальный показатель плотности печени в этой группе ставит под сомнение целесообразность его использования в качестве гепатопротектора при стероидном сахарном диабете в будущем. Соединение jen09-039 не оказывает положительного влияния на течение декса-метаэнового сахарного диабета.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

1. Hwang J.L., Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014;30(2):96-102. DOI: 10.1002/dmrr.2486.
2. Abylaiuly Zh., Bolshakova S.V., Yessirkepova G.S. et al. Hormone methylprednisolone as a risk factor for the development of diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik KazNMU.* 2018;2:484-486. (In Russ.)
3. Gonzalez-Gonzalez J.G., Mireles-Zavala L.G., Rodriguez-Gutierrez R. et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013;5:18. DOI: 10.1186/1758-5996-5-18.

4. van Raalte D.H., Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? // *Neth. J. Med.* 2014;72(2):62-72.
5. Макарова Е.В., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиций международных и российских рекомендаций) // *Мед. альманах.* 2021;1(66):74-82.
6. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):303-310. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
7. Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 // *Доктор.Ру.* 2021;20(2):11-20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
8. Daousi C., Casson I.F., Gill G.V. et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors // *Postgrad. Med. J.* 2006;82(966):280-284. DOI: 10.1136/pmj.2005.039032.
9. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Алиева А.В. и др. Гипергликемии на фоне терапии COVID-19-ассоциированной пневмонии глюкокортикоидами // *Juvenis scientia.* 2021;7(2):5-11. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_2\_5-11.
10. Pérez A., Ramos A., Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients // *Am. J. Ther.* 2020;27(1):e71-e78. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001078.
11. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
12. Кривоколыско Б.С., Бибик Е.Ю., Золотаревская М.В. и др. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на органомерческие показатели печени крыс с острым тетрачлорметановым гепатитом // *Морфологич. альманах им. В.Г. Ковешникова.* 2019;17(2):29-33.
13. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А. и др. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени // *Кубанский науч. мед. вестн.* 2019;26(2):106-114. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114.
14. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Петлюк Е.П. и др. Изучение влияния частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с острым тетрациклиновым гепатитом // *Вестн. Волгоградск. гос. мед. ун-та.* 2019;2(70):42-46. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46.
15. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Мязина А.В. и др. Оценка соматической боли в формалиновом тесте при использовании новых производных 1,4-дигидропиридинов // *Морфологич. альманах им. В.Г. Ковешникова.* 2021;19(1):8-16.
16. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Мязина А.В. и др. Анальгетическая активность производных 1,4-дигидропиридинов в тесте тепловой иммерсии хвоста // *Современные достижения химико-биологических наук в профилакти-*
4. Van Raalte D.H., Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth. J. Med.* 2014;72(2):62-72.
5. Makarova E.V., Tyurikova L.V., Lyubavina N.A. The use of systemic corticosteroids in new coronavirus infection (from the standpoint of international and Russian recommendations). *Medical Almanac.* 2021;1(66):74-82. (In Russ.)
6. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):303-310. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
7. Andreeva A.V., Markova T.N., Antsiferov M.B. Management of patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Doctor.ru.* 2021;20(2):11-20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20. (In Russ.)
8. Daousi C., Casson I.F., Gill G.V. et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad. Med. J.* 2006;82(966):280-284. DOI: 10.1136/pmj.2005.039032.
9. Alimov A.V., Khaydarova F.A., Alieva A.V. et al. Hyperglycemia on the background of treatment of COVID-19-associated pneumonia using glucocorticoids. *Juvenis scientia.* 2021;7(2):5-11. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_2\_5-11. (In Russ.)
10. Pérez A., Ramos A., Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *Am. J. Ther.* 2020;27(1):e71-e78. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001078.
11. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
12. Krivokolysko B.S., Bibik E.Yu., Zolotarevskaya M.V. et al. Effects of partially hydrogenated pyridines derivatives of cyanthioacetamide on organometric parameter of rats' liver with acute tetrachloromethane hepatitis. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac.* 2019;17(2):29-33. (In Russ.)
13. Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Burdeynaya A.A. et al. Effects of partially hydrogenated pyridines (cyanthioacetamide derivatives) on the blood of rats with combined paracetamol-alcoholic liver injury. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2019;26(2):106-114. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114. (In Russ.)
14. Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Petlyuk E.P. et al. Research the influence of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanthioacetamide, on blood indicators of rats with acute tetracycline hepatitis. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2019;2(70):42-46. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46. (In Russ.)
15. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Myazina A.V. et al. Estimation of somatic pain in formalin test using new derivatives 1,4-dihydrothiopyridines. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac.* 2021;19(1):8-16. (In Russ.)
16. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Myazina A.V. et al. (2021). Analgesic activity of 1,4-dihydrothiopyridine derivatives in the tail-immersion test. In *Modern Achievements of Chemical and Biological Sciences in Preventive and Clinical Medicine.* Collection of Scientific Papers of the 2nd All-Russian Scientific and Practi-

- ческой и клинической медицине: сб. науч. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 2–3 декабря 2021 г.). СПб., 2021. С. 36–42.
17. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Батищева Г.А. и др. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование // Кубанский науч. мед. вестн. 2022;29(1):77-95. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95.
  18. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Мязина А.В. и др. Определение потенциальной противовоспалительной активности новых производных 1,4-дигидропиридинов // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сб. науч. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 2–3 декабря 2021 г.). СПб., 2021. С. 29–35.
  19. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В. и др. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина // Бюл. сибирск. медицины. 2019;18(3):21-28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
  20. Bibik E., Yaroshevskaya O., Yeryomin A. et al. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]tiadiazine derivatives // Res. Results Pharmacol. 2017;3(4):20-25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25.
  21. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules // Bioinformatics. 2013;29(23):3073-3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540.
  22. Чуканова Г.Н., Дворацка М., Исакова С.С., Курмамбаев Е.Ж. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью // Наука и здравоохранение. 2014;4:4-8.
  23. Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Салтан И.Ю. Методика волюметрии внутренних органов лабораторных животных и перспектива ее использования при изучении количественных характеристик органомерических показателей печени крыс // Морфологич. альманах им. В.Г. Ковешникова. 2022;1:57-62.
  24. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев, 1983.
  25. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник / под ред. В.С. Паукова. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 880 с.
- cal Conference with International Participation (Saint Petersburg, December 2–3, 2021). Saint Petersburg. P. 36–42. (In Russ.)
17. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Batishcheva G.A. et al. Study of novel 1,4-dihydropyridine derivatives as prospective anti-inflammatory remedies: a randomised controlled trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022;29(1):77-95. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95. (In Russ.)
  18. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Myazina A.V. et al. (2021). Determining the potential anti-inflammatory activity of new derivatives of 1,4-dihydropyridines. In *Modern Achievements of Chemical and Biological Sciences in Preventive and Clinical Medicine*. Collection of Scientific Papers of the 2nd All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation (Saint Petersburg, December 2–3, 2021). Saint Petersburg. P. 29–35. (In Russ.)
  19. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V. et al. Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):21-28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28. (In Russ.)
  20. Bibik E., Yaroshevskaya O., Yeryomin A. et al. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]tiadiazine derivatives. *Res. Results Pharmacol*. 2017;3(4):20-25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25.
  21. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540.
  22. Chukanova G.N., Dworacka M., Iskakova S.S., Kurmambaev Ye.Zh. Modeling of type 2 diabetes mellitus is a necessary foundation for study of medicinal products with antidiabetic potency. *Science and Healthcare*. 2014;4:4-8. (In Russ.)
  23. Tilchenko D.A., Bibik E.Yu., Saltan I.U. The method of volumetry of the internal organs of laboratory animals and the perspective of its use in the study of quantitative characteristics of organometric indicators of the liver of rats. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2022;1:57-62. (In Russ.)
  24. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A., Zapadnyuk B.V. (1983). *Laboratory Animals. Breeding, Care, Use in the Experiment*. Kyiv. (In Russ.)
  25. Strukov A.I., Serov V.V. (2015). *Pathological Anatomy. Textbook* / ed. V.S. Paukov. 6th ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media. 880 p. (In Russ.)

## ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry A. Tilchenko** – Assistant, Departments of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-7849-3093.

**Elena Yu. Bibik** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Departments of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-7470-608X.

**Konstantin A. Frolov** – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Departments of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luka Lugansk State Medical University; Chief Engineer, Chemex Scientific Lab,

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тильченко Дмитрий Александрович** – ассистент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-7849-3093.

**Бибик Елена Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государ-

ственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-7470-608X.

**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 им. Владимира Даля», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0002-8045-7582.

**Доценко Виктор Викторович** – д-р хим. наук, профессор кафедры органической химии и технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия; ведущий научный сотрудник НИЛ «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-7163-0497.

**Кривокольско Сергей Геннадиевич** – д-р хим. наук, профессор, старший научный сотрудник, научный руководитель НИЛ «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля»; заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-9879-9217.

**Батищева Галина Александровна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0003-4771-7466.

**Кетова Елена Сергеевна** – врач-эндокринолог ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии», Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0002-4595-8103.

Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0002-8045-7582.

**Viktor V. Dotsenko** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Departments of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University, Krasnodar, Russia; Leading Researcher, Chemex Scientific Lab, Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-7163-0497.

**Sergey G. Krivokolysko** – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Senior Researcher, Academic Advisor, Chemex Scientific Lab, Vladimir Dahl Lugansk State University; Head, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-9879-9217.

**Galina A. Batishcheva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0003-4771-7466.

**Elena S. Ketova** – Endocrinologist, Clinic of Dermatonecology and Cosmetology, LLC, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0002-4595-8103.