

Исследование антиноцицептивных свойств новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина в тесте тепловой иммерсии хвоста

И.В. Бибик¹, К.А. Фролов^{1,2}, В.В. Доценко^{2,3}, С.Г. Кривоколыско^{1,2}, Е.Ю. Бибик¹

¹ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки», Луганск, Россия

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

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время поиск новых высокоэффективных и безопасных болеутоляющих средств является актуальным направлением современных фармакологических исследований.

Цель исследования. Изучить антиноцицептивную активность десяти образцов новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина в классическом тесте тепловой иммерсии хвоста.

Методы. Синтезированные нами на базе научной-исследовательской лаборатории «Химэкс» (Луганский государственный университет им. Владимира Даля) 340 новых производных цианотиоацетамида были подвергнуты виртуальному биоскринингу. В результате были выбраны 10 соединений, наиболее перспективных для фармакокоррекции болевого синдрома. В эксперименте (тест тепловой иммерсии хвоста) использовали белых крыс-самцов, распределенных на 13 групп, по 10 особей в каждой: интактная, контрольная (0.9% раствор натрия хлорида), сравнения (метамизол натрия) и 10 опытных (по числу вводимых соединений). Соединения вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1.5 ч до погружения хвоста в горячую воду.

Результаты. Установлено, что отчетливо выраженную анальгетическую активность проявили три образца с лабораторными шифрами AZ420, AZ331 и AZ383. Показатель времени отдергивания хвоста крыс этих опытных групп составил от 31.4 с (AZ331) до 46.4 с (AZ383), при этом степень достоверности различий *p* с показателями контрольной группы составила от 0.00073 (AZ420) до 0.00018 (AZ383).

Заключение. Установлены четыре новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина с высокой анальгетической активностью, перспективных для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: конденсированные тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины, антиноцицептивные свойства.

Образец цитирования: Бибик И.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Бибик Е.Ю. Исследование антиноцицептивных свойств новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина в тесте тепловой иммерсии хвоста // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(4):23-34. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-4-23-34

Investigation of antinociceptive properties of new derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine in the tail immersion test

I.V. Bibik¹, K.A. Frolov^{1,2}, V.V. Dotsenko^{2,3}, S.G. Krivokolysko^{1,2}, E.Yu. Bibik¹

¹St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

²Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia

³Kuban State University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Introduction. Nowadays, the search for novel painkillers that exhibit both high efficacy and safety profiles is an essential problem of modern pharmacological research.

Поступила в редакцию 08.01.2023
Прошла рецензирование 24.01.2023
Принята к публикации 12.02.2023

Автор, ответственный за переписку
Бибик Игорь Валерьевич: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки». 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г.
E-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru

Received 08.01.2023
Revised 24.01.2023
Accepted 12.02.2023

Corresponding author
Igor V. Bibik: St. Luka Lugansk State Medical University, 1G, quarter of the 50th anniversary of the Defence of Lugansk, Lugansk, 91045, Russia.
E-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru

A i m . To study the antinociceptive activity of ten samples of new derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine in the classical tail immersion test.

M e t h o d s . 340 new cyanothioacetamide derivatives that were synthesized by us at the Chemex Research Laboratory (Vladimir Dahl Lugansk State University) underwent *in silico* screening. As a result, 10 compounds were selected that were the most promising for the pharmacological management of pain. In the experiment (tail immersion test), albino male rats were used, divided into 13 groups, 10 animals in each: the intact group, the control group (0.9% sodium chloride solution), the comparison group (metamizole sodium) and 10 experimental groups (according to the number of administered compounds). The compounds were administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg 1.5 h before immersing the tail in hot water.

R e s u l t s . It was established that three samples with codenames AZ420, AZ331 and AZ383 showed a significant antinociceptive activity. The tail-flick time of rats in these experimental groups ranged from 31.4 s (AZ331) to 46.4 s (AZ383), while the significance of the differences *p* in comparison with the values of the control group ranged from 0.00073 (AZ420) to 0.00018 (AZ383).

C o n c l u s i o n s . Four new derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine with high analgesic activity, promising for further preclinical studies, have been identified.

Keywords: fused thienopyridines, 1,4-dihydrothiopyridines, antinociceptive properties.

Citation example: Bibik I.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Bibik E.Yu. Investigation of antinociceptive properties of new derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine in the tail immersion test. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(4):23-34. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-4-23-34

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире, даже несмотря на разнообразие лекарственных препаратов для купирования боли, актуальной проблемой в медицинской практике является адекватная, рациональная и безопасная фармакотерапия болевого синдрома [1–3]. Наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью является боль, что особенно характерно для стоматологической практики. Однако, являясь крайне неприятным симптомом, боль служит важнейшим клиническим ориентиром для полноценного диагностирования и рационального назначения фармакотерапии [4–6]. Полноценное устранение боли, особенно на предоперационном и послеоперационном этапе, служит критерием качества стоматологического лечения [7, 8]. При этом в настоящее время врачам различной специализации не всегда удается достичь полноценного болеутоляющего и противовоспалительного действия и избежать нежелательных эффектов в процессе фармакотерапии. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обладают значительным количеством и выраженностью неблагоприятных воздействий, а именно: язвенно-эрозивным, гематотоксическим, гепатотоксическим, кардиотоксическим и нефротоксическим эффектами [9]. В этой связи научные исследования, способствующие поиску новых болеутоляющих средств с высоким профилем безопасности, остаются актуальными на сегодняшний день.

INTRODUCTION

Nowadays, even despite the variety of painkillers, an urgent problem in medical practice is adequate, rational and safe pharmacotherapy of pain syndrome [1–3]. The most frequent reason for patients to seek medical help is pain, which is especially true in dental practice. However, being an extremely unpleasant symptom, pain is the most important clinical requirement for correct diagnosis and appropriate pharmacotherapy [4–6]. Appropriate pain management, especially at the preoperative and postoperative stages, is a criterion for the quality of dental treatment [7, 8]. At the same time, at present, doctors of various specializations are not always able to achieve complete analgesic and anti-inflammatory effects and avoid undesirable effects during pharmacotherapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have a number of adverse side effects, namely ulcerogenic, hematotoxic, hepatotoxic, cardiotoxic and nephrotoxic ones [9]. In this regard, scientific research contributing to the search for new analgesics with a high safety profile remains relevant.

Over the last decade, new organic compounds from several cyanothioacetamide derivatives have been of particular interest for scientists in the field of chemistry, biology, pharmacology and medicine, since cyanothioacetamide is an affordable and polyfunctional reagent widely used in synthetic organic chemistry. One of the main uses of cyanothioacetamide is the synthesis of a wide range of *S,N*-hetero-

В последнее десятилетие новые органические соединения из ряда производных цианотиоацетамида представляют особый интерес для ученых химического, биологического, фармацевтического и медицинского профиля, поскольку цианотиоацетамид является доступным и полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии. Одним из главных направлений использования цианотиоацетамида является синтез широкого круга *S,N*-гетероциклических соединений, к важнейшим из которых следует отнести 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы [10–12].

Производные цианотиоацетамида в настоящее время можно считать перспективными биологически активными соединениями с разнообразными фармакодинамическими свойствами [13–16]. Это и высокая противовирусная активность, противовоспалительные и аналептические свойства [17–19]. Кроме этого, результаты исследований острой пероральной токсичности производных цианотиоацетамида *in vivo* показали, что они имеют низкую токсичность (4–5-й класс токсичности).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение антиноцицептивной активности новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина в классическом фармакологическом тесте тепловой иммерсии хвоста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На подготовительном этапе перед разработкой дизайна эксперимента для определения наиболее перспективных соединений с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого, воспалительного или лихорадочного синдромов мы провели виртуальный биоскрининг 340 синтезированных нами на базе научно-исследовательской лаборатории «Хим-экс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля новых производных цианотиоацетамида с использованием следующих ресурсов: Swiss Target Prediction (Swiss Institute of Bioinformatics; <http://swisstargetprediction.ch/index.php>), PASS Online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>), OSIRIS Property Explorer (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) [20–22].

В результате были выбраны десять образцов новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты, наиболее

cyclic compounds, the most important of which include 3-cyanopyridin-2(1*H*)-thiones [10–12].

Currently, cyanothioacetamide derivatives can be considered promising biologically active compounds with diverse pharmacodynamic properties [13–16], as follows: antiviral activity, anti-inflammatory and reinforcing properties [17–19]. In addition, the results of *in vivo* studies of acute oral toxicity of cyanothioacetamide derivatives showed that they have low toxicity (toxicity grade 4–5).

AIM OF THE RESEARCH

To study the antinociceptive activity of new derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine in the classical tail immersion test.

MATERIALS AND METHODS

Before developing the study design to identify the most promising compounds taking into account biotargets for pharmacological pain management, inflammatory, or febrile syndromes, we performed *in silico* screening of 340 new cyanothioacetamide derivatives synthesised by us at the Chemex Research Laboratory (Vladimir Dahl Lugansk State University) using the following resources: Swiss Target Prediction (Swiss Institute of Bioinformatics; <http://swisstargetprediction.ch/index.php>), PASS Online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>), OSIRIS Property Explorer (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) [20–22].

As a result, ten samples of new heterocyclic compounds containing 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine fragments were selected, the most promising ones taking into account the putative biotargets for pharmacological management of pain *in vivo*. These samples were code-named AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ383, AZ420, AZ729, AU04271 and AU04288. The structure and chemical formulas of the new heterocyclic compounds selected in this way are shown in Fig. 1. According to the results of *in silico* screening, their biotargets are arachidonate 5-lipoxygenase, cyclooxygenase-2, phospholipase A2, phosphodiesterase, prostanoid, somatostatin, adenosine and cannabinoid receptors. Having planned a series of *in vivo* experiments to study the analgesic and anti-inflammatory profile of the synthesized compounds, among the recommended various classical pharmacological tests, we chose the tail immersion test.

The experiment was carried out on 130 outbred albino male rats weighing 250–280 g, received from the vivarium of the St. Luka Lugansk State Medical University during autumn-winter period in the labo-

перспективных с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого синдрома *in vivo*. Это образцы с лабораторными шифрами: AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ383, AZ420, AZ729, AU04271 и AU04288. Структура и химические формулы новых гетероциклических соединений, отобранных таким образом, приведены на рис. 1. Биомишенями для них по результатам виртуального биоскрининга являются арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, простаноидные, соматостатиновые, аденозиновые и каннабиоидные рецепторы. Спланировав серию фармакологических исследований в опытах *in vivo* по изучению болеутоляющей и противовоспалительной активности синтезированных соединений, среди рекомендуемых различных классических фармакологических тестов мы выбрали тест тепловой иммерсии хвоста.

Эксперимент проведен на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 250–280 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» (ЛГМУ) в осенне-зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии. Рандомизация проводилась методом «конвертов».

Животные были распределены в интактную, контрольную (крысам вводили 2 мл 0.9% раствора натрия хлорида внутривенно до проведения теста), сравнения (референтную) (получавшие метамизол натрия) и 10 опытных групп, по количеству исследуемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина. В каждой группе было по 10 крыс.

Исследования проведены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики). На протяжении всего периода исследований животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст). Исследование одобрено комиссией по биоэтике ЛГМУ (протокол от 01.11.2021 г. № 6).

Среди общепринятых методов оценки термической боли нами был выбран тест тепловой иммерсии хвоста, основанный на спинальном флексорном рефлекс в ответ на погружение хвоста в горячую воду. Болевое раздражение моде-

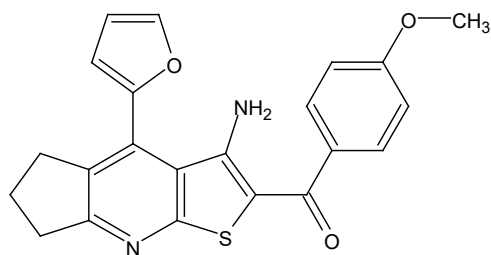
ратory of the Fundamental and Clinical Pharmacology Department. Randomisation was performed using the envelope method.

The animals were divided into the intact group, the control group (rats were injected with 2 ml of 0.9% sodium chloride solution intragastrically before the test), the comparison (reference) group (received metamizole sodium) and 10 experimental groups, according to the number of new fused derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridine. There were 10 rats in each group.

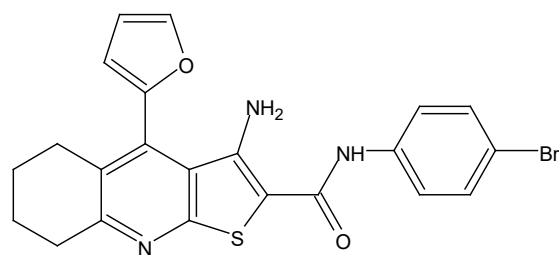
The study was carried out in compliance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 No. 199n (On approval of the Rules of Good Laboratory Practice). Throughout the whole study, the animals were under the supervision having free access to water and food, which corresponds to GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice" (approved by order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated November 20, 2014 No. 1700-st). The study was approved by the Commission for Bioethics of the St. Luka Lugansk State Medical University (protocol dated November 1, 2021 No. 6).

Among the conventional methods for thermal pain assessment, we chose the tail immersion test, based on the spinal flexor reflex in response to immersion of a tail in hot water. Painful stimulation was induced by immersing the tail into a vessel with water heated to 50–54°C, recording latency of response. Analgesic activity was assessed by prolongation of the tail-flick time after exposure according to [23]. Metamizole sodium (Analgin, Pharmstandard OJSC) at a dose of 7 mg/kg was used as a reference drug for animals of the reference group. Ten samples of the original newly synthesized compounds were administered via a gastric tube at a dose of 5 mg/kg for 1.5 hours before the start of thermal exposure. This dosage was chosen as optimal based on a previously conducted experiment on the dosage for other cyanothioacetamide derivatives. According to the guidelines for preclinical studies of new biologically active compounds, the criterion for analgesic effect is considered to be a significant increase in latency of the response after substance administration.

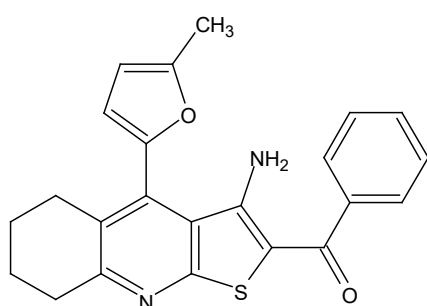
Statistical processing of the obtained results was carried out according to [24] and using conventional formulas and statistical methods characterizing quantitative variability. When processing experimental data, we determined the arithmetic mean of the latency duration before the onset of tail-flick *a*;



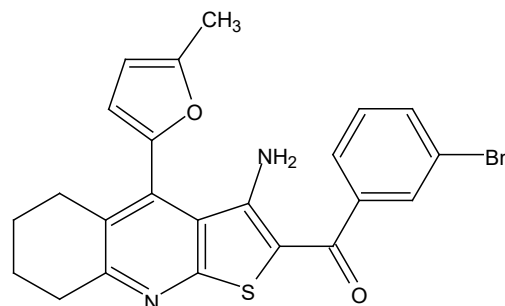
AU04288 [3-амино-4-(2-фурил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]тиено[3,2-е]пиридин-2-ил] (4-метоксифенил)метанон
AU04288 [3-amino-4-(2-furyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thieno[3,2-e]pyridin-2-yl] (4-methoxyphenyl)methanone



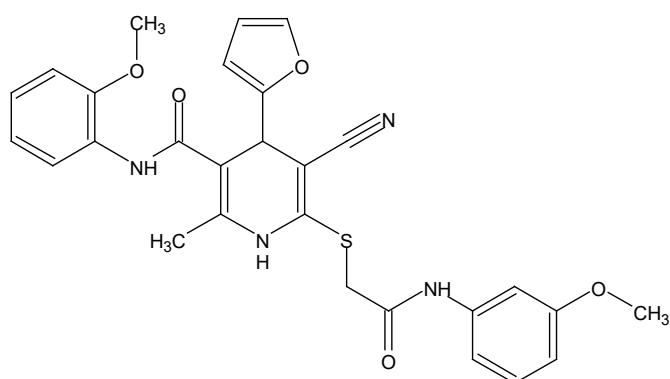
AU04271 3-амино-N-(4-бромифенил)-4-(2-фурил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-б]хинолин-2-карбоксамид
AU04271 3-amino-N-(4-bromophenyl)-4-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinoline-2-carboxamide



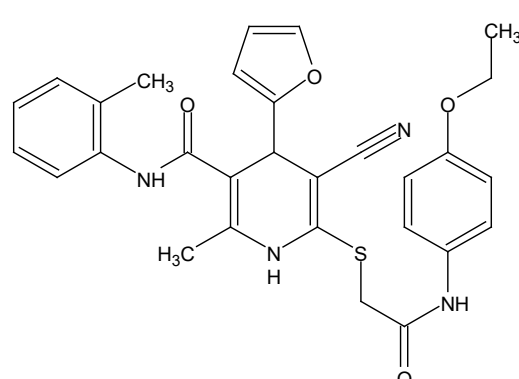
AZ023 [3-амино-4-(5-метил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-б]хинолин-2-ил] (фенил)метанон
AZ023 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl] (phenyl)methanone



AZ729 [3-амино-4-(5-метил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-б]хинолин-2-ил] (3-бромифенил)метанон
AZ729 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl] (3-bromophenyl)methanone

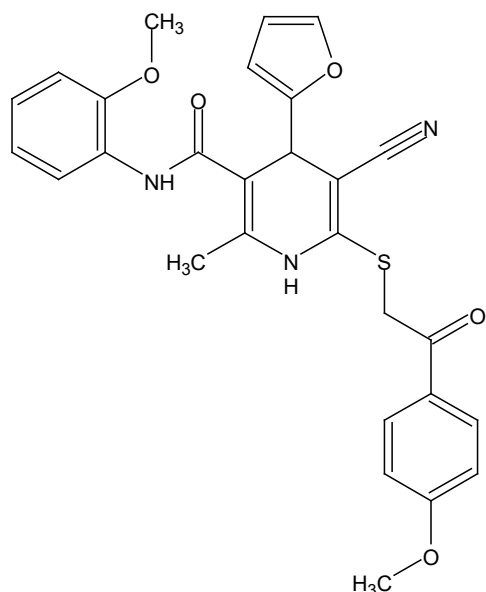


AZ420 5-циано-4-(2-фурил)-N-(2-метоксифенил)-6-({2-[(3-метоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид
AZ420 5-суано-4-(2-фурил)-N-(2-метоксифенил)-6-({2-[(3-метоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид



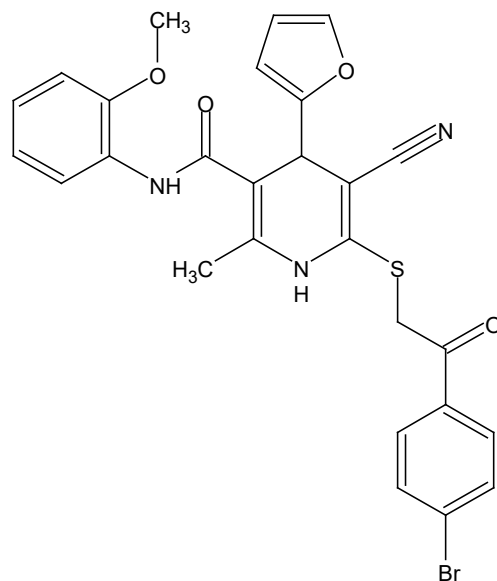
AZ383 5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-4-(2-фурил)-2-метил-N-(2-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид
AZ383 5-суано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-4-(2-фурил)-2-метил-N-(2-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид

Рис. 1. Структурные формулы и названия по номенклатуре ИЮПАК для исследуемых 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов
Fig. 1. Structural formulas and International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) names of the studied 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines



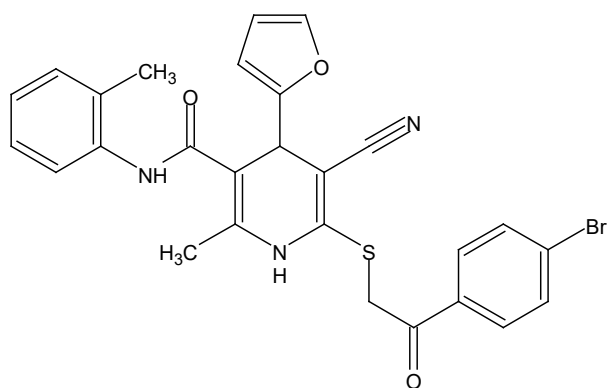
AZ331 5-циано-4-(2-фурил)-*N*-(2-метоксифенил)-6- $\{[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]тио\}$ -2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид

AZ331 5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-6- $\{[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio\}$ -2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



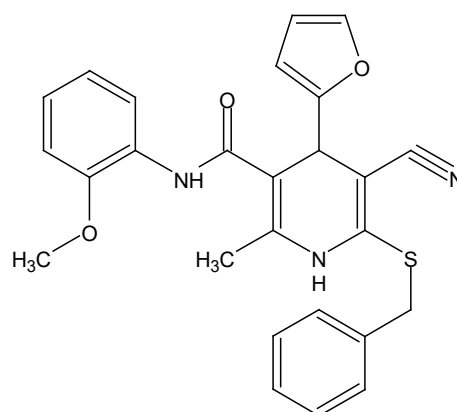
AZ257 6- $\{[2-(4-бромифенил)-2-оксоэтил]тио\}$ -5-циано-4-(2-фурил)-*N*-(2-метоксифенил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид

AZ257 6- $\{[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio\}$ -5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ213 6- $\{[2-(4-бромифенил)-2-оксоэтил]тио\}$ -5-циано-4-(2-фурил)-2-метил-*N*-(2-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид

AZ213 6- $\{[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio\}$ -5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-*N*-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ169 6-(бензилтио)-5-циано-4-(2-фурил)-*N*-(2-метоксифенил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид

AZ169 6-(benzylthio)-5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

Окончание рис. 1 / Ending of Fig. 1

лировали при погружении хвоста в сосуд с водой, нагретой до 50–54 °С, регистрируя латентный период реакции. Анальгетическая активность оценивалась по удлинению времени реакции отдергивания хвоста согласно [23]. В качестве препарата сравнения для животных референтной группы использован метамизол натрия – Анальгин (ОАО «Фармстандарт») в дозе 7 мг/кг. Десять образцов оригинальных вновь синтезиро-

dispersion of σ^2 values relative to the arithmetic mean; standard deviation σ ; variation coefficient V . The significance of differences was calculated according to the Wilcoxon signed-rank test in comparison with the control group of animals. To construct plots and determine the degree of the significance of differences, the R language and Rstudio software (version 4.0.5) were used; to visualize the results – R packages ggplot2, ggrepel, ggsignif.

ванных соединений вводили через желудочный зонд в дозе 5 мг/кг за 1.5 ч до начала термического воздействия. Эта дозировка была выбрана как оптимальная на основании ранее проведенного эксперимента по дозовому режиму для других производных цианотиоацетамида. Согласно руководству по доклиническим исследованиям новых биологически активных соединений, критерием анальгетического эффекта принято считать достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Статистическая обработка полученных результатов производилась согласно [24] и с использованием известных формул и методов математической статистики, характеризующей количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определяли среднее арифметическое времени латентного периода до начала отдергивания хвоста $\bar{x}$; дисперсию значений σ^2 относительно среднего арифметического; среднеквадратическое отклонение σ ; коэффициент вариации V . Достоверность отличий рассчитывали по Уилкоксоу в сравнении с контрольной группой животных. Для построения графиков и установления степени достоверности различий использовали язык R, программы Rstudio (версия 4.0.5); для визуализации результатов – R библиотеки ggplot2, ggrepel, ggsignif.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем экспериментальном исследовании средние численные значения времени отдергивания хвоста из сосуда с горячей водой у крыс контрольной группы без фармакокоррекции составляют 9.4 с. Предварительное введение метамизола натрия крысам референтной группы увеличивает его до 14.2 с.

Полученные в тесте тепловой иммерсии хвоста данные, свидетельствующие о наличии в спектре фармакодинамических эффектов отдельных новых оригинальных конденсированных производных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов антиноцицептивных свойств, представлены на рис. 2. Как видно из приведенных на рисунке данных, у животных пяти опытных групп, получавших различные образцы изучаемых производных конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами AZ257, AZ169, AZ729, AU04271 и AU04288, время отдергивания хвоста составило от 7.8 до 10.2 с. Достоверных отличий для них в сравнении со значениями контрольной группы не установлено.

RESULTS

In our study, the average tail-flick time in rats of the control group without analgesia was 9.4 s. Preliminary administration of metamizole sodium to rats of the reference group increases it to 14.2 s.

The data obtained during the tail immersion test, which indicate the presence of antinociceptive properties in the pharmacodynamic effect range of certain new original synthesized derivatives of thienopyridines and 1,4-dihydropyridines, are presented in Fig. 2. As can be seen from the data in the figure, in animals of five experimental groups that have received various samples of the studied derivatives of fused thienopyridines and 1,4-dihydrothiopyridines with code-names AZ257, AZ169, AZ729, AU04271 and AU04288, the tail-flick time ranged from 7.8 to 10.2 s. Significant differences for them in comparison with the values of the control group were not revealed.

Among the experimental groups of animals, a new derivative of 1,4-dihydropyridine AZ213 exhibited analgesic activity similar to the reference drug (metamizole sodium) (Fig. 2).

The results obtained indicate that a new heterocyclic compound, a derivative of fused thienopyridines AZ023, showed moderate analgesic activity two-fold higher in comparison with the reference drug (metamizole sodium). Its ability to increase the latency of tail-flick from a container of hot water averages 28.0 s.

Three samples leading in terms of the presence of antinociceptive properties showed a significant analgesic activity. These are compounds AZ331, AZ420 and AZ383.

The tail-flick time in the experimental group, which received a compound from a series of 1,4-dihydropyridine derivatives AZ331 via a gastric tube according to the study design, averaged 31.4 s for the group, while the significance of differences p compared with the values of the control group was 0.00037. When compared with the values in the comparison group, the studied indicator exceeds the latter by 2.21 times.

The synthesized new derivative of 1,4-dihydropyridine AZ420, administered 90 min before the test to rats of the corresponding experimental group, according to the results of the studies, can significantly increase the tail-flick time in comparison with the control group ($p = 0.00073$) up to 42.6 s. This is three times more than when using metamizole sodium under similar conditions.

According to the results of our studies, the highest analgesic activity in this pharmacological test was

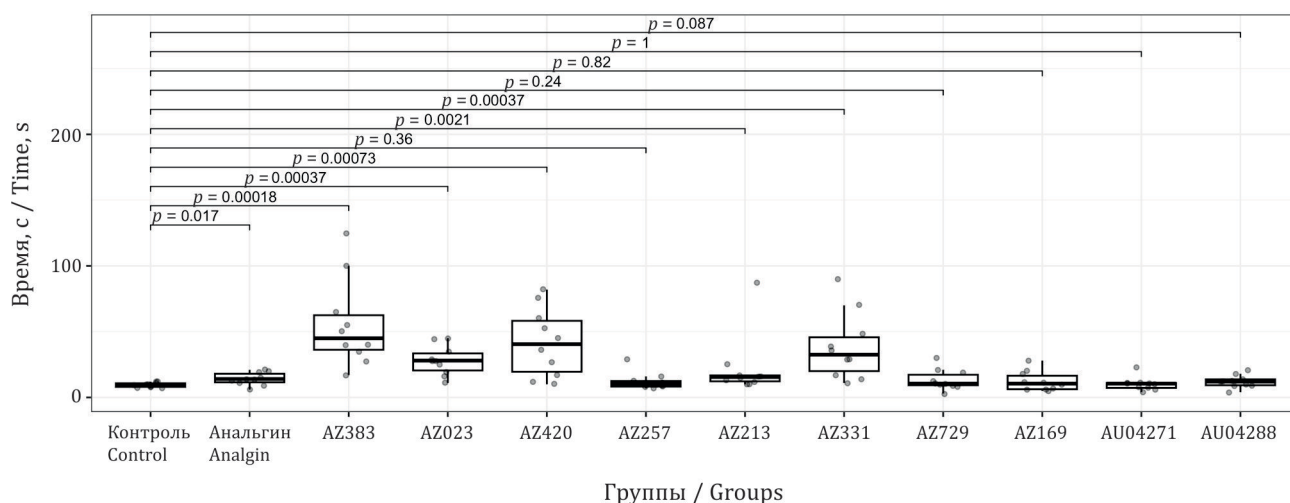


Рис. 2. Длительность латентного времени отдергивания хвоста у крыс различных групп с показателями достоверности в тесте Уилкоксона
Fig. 2. The duration of latency of tail-flick in rats of different groups and the significance level according to the Wilcoxon signed-rank test

Среди опытных групп животных в проведенном эксперименте аналогичную препарату сравнения (метамизол натрия) анальгетическую активность проявляет новое производное 1,4-дигидропиридина с шифром AZ213 (см. рис. 2).

Полученные в эксперименте на лабораторных животных результаты свидетельствуют о том, что умеренную болеутоляющую активность, двухкратно превышающую таковую у препарата сравнения – метамизола натрия, показало новое гетероциклическое соединение, производное конденсированных тиенопиридинов с лабораторным шифром AZ023. Его способность увеличивать латентное время отдергивания хвоста из сосуда с горячей водой составляет в среднем 28.0 с.

Отчетливо выраженную анальгетическую активность проявили три образца-лидера в плане наличия антиноцицептивных свойств – это соединения с шифрами AZ331, AZ420 и AZ383.

Время отдергивания хвоста крыс опытной группы, получавших через желудочный зонд по схеме эксперимента соединение из ряда дериватов 1,4-дигидропиридина с шифром AZ331, составило в среднем 31.4 с по группе, при этом степень достоверности различий p по сравнению с показателями контрольной группы составила 0.00037. Сравнивая со значениями в группе сравнения, исследуемый показатель превосходит последние в 2.21 раза.

Синтезированное новое производное 1,4-дигидропиридина под шифром AZ420, вводимое за 90 мин до проведения теста крысам соответствующей опытной группы, по результатам прове-

demonstrated by a dihydropyridine derivative AZ383 (tail-flick time – 46.4 s). This is 3.27 times higher than in animals received metamizole sodium.

Thus, the tail immersion test, carried out on outbred albino rats, showed the presence of analgesic activity in the five studied derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine. The leaders in terms of analgesic properties are samples codenamed AZ331, AZ420 and AZ383. They are 2.21–3.27 times more effective than metamizole sodium.

In the future, the prospects for our research will be to confirm their analgesic activity using other classical tests, to identify the antiexudative effects of these compounds, as well as study their acute and chronic oral toxicity.

Dynamic follow-up of laboratory animals for 3 days after the pharmacological experiment showed that rats of all experimental groups did not visually differ in behavior from rats of the control and reference groups.

DISCUSSION

In recent years, a very popular trend in drug development is synthesis of so-called hybrid molecules [16–19]. This concept is based on the combination in one molecule of fragments with different pharmacotherapeutic properties bound directly or through a flexible spacer. The consequence of such conjugation may be an increase in the effect of a drug due to more effective binding to the protein target, emergence of new types of activity, elimination of side effects, or a decrease in drug resistance. The compounds we synthesized consist of both pharma-

денных исследований способно достоверно в сравнении с контрольной группой ($p = 0.00073$) увеличивать время отдергивания хвоста из сосуда с горячей водой до 42.6 с. Это в 3.27 раза больше, чем после применения метамизола натрия в аналогичных условиях.

Самую высокую болеутоляющую активность по результатам наших исследований в этом фармакологическом тесте проявил дериват дигидропиридина с лабораторным шифром AZ383 (время отдергивания хвоста – 46.4 с). Это в 3.27 раза больше показателя у животных, получавших метамизол натрия.

Таким образом, тест тепловой иммерсии хвоста, проведенный с белыми беспородными крысами, показал наличие анальгетической активности у пяти исследуемых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина. Лидерами в плане болеутоляющих свойств являются образцы с шифрами AZ331, AZ420 и AZ383. Они эффективнее метамизола натрия в 2.21–3.27 раза.

В дальнейшем перспективами наших исследований будут подтверждение их анальгетической активности в других классических тестах, выявление антиэкссудативных эффектов данных соединений, а также изучение их острой и хронической пероральной токсичности.

Наблюдение в динамике на протяжении 3 сут после фармакологического эксперимента за лабораторными животными показало, что крысы всех опытных групп визуально по поведенческой активности не отличались от крыс контрольной и референтной групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы весьма популярным направлением разработки лекарственных средств является синтез так называемых гибридных, или мультимодальных, молекул [16–19]. Данная концепция основана на соединении в одной молекуле фрагментов с различным фармакотерапевтическим профилем, связанных непосредственно либо через гибкий спейсер. Следствием такой «конъюгации» может быть усиление действия препарата за счет более эффективного связывания с протеиновой мишенью, возникновение новых видов активности, устранение побочных эффектов или снижение резистентности к препарату. Синтезированные нами соединения несут фармакофорные фрагменты тиенопиридина либо 1,4-дигидропиридина, с одной стороны, и фармакофорный фурильный (5-метилфурильный) остаток – с другой.

cophoric fragments of thienopyridine or 1,4-dihydropyridine and the pharmacophoric furyl (5-methylfuryl) residue.

The pronounced antinociceptive activity of the leader sample, thienopyridine AZ420, that we have revealed in the animal experiments, are comparable with the results of previously *in silico* screening. It should be noted that this biologically active compound can potentially affect the activity of serine/threonine protein kinase, phospholipase A2, arachidonate 5-lipoxygenase and beta-secretase.

The sample codenamed AZ331, selected from the Chemex laboratory's abundant library of novel organic compounds, can bind to collagenase-3, phospholipase A2, arachidonate 5-lipoxygenase and endothelial ET(A) and ET(B) receptors. This correlates with our findings of relatively high analgesic activity.

The third leading sample in the study is a new 1,4-dihydropyridine derivative codenamed AZ383. According to the results of the target prediction, this compound has the potential to bind to arachidonate 5-lipoxygenase and act upon adenosine receptors A1 and A2B and COX-2.

CONCLUSION

Experiments conducted *in vivo* using the tail immersion test for ten new thienopyridine and 1,4-dihydropyridine derivatives showed the presence of a significant antinociceptive activity when used at a dose of 5 mg/kg in the followed three compounds:

- AZ420 (5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-6-({2-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) (3 times more effective than metamizole sodium);
- AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-6-{{2-[(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) (2.21 times more effective than metamizole sodium);
- AZ383 (5-cyano-6-{{2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-*N*-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) (3.37 times more effective than metamizole sodium).

Also, a new thienopyridine derivative AZ023 ([3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinoline-2-yl](phenyl)methanone) showed a high level of analgesic activity (2 times more effective than metamizole sodium).

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

Выявленные нами в эксперименте на животных отчетливо выраженные антиноцицептивные свойства у образца-лидера – тиенопиридина AZ420 сопоставимы с полученными ранее результатами виртуального биоскрининга. Следует отметить, что потенциально это биологически активное соединение способно влиять на активность серин-треонин протеинкиназы, фосфолипазы A2, арахидонат-5-липоксигеназы и бета-секретазы.

Отобранный из обширной библиотеки лаборатории «Химэкс» новых органических соединений образец с лабораторным шифром AZ331 может связываться с коллагеназой-3, фосфолипазой A2, арахидонат-5-липоксигеназой и эндотелиальными рецепторами типа ET-A и ET-B. Это коррелирует с полученными нами данными относительно высокой анальгетической активности.

Третьим образцом-лидером в проведенном исследовании является новое производное 1,4-дигидропиридина с лабораторным шифром AZ383. Это соединение по результатам предикторного анализа потенциально имеет возможность связываться с арахидонат-5-липоксигеназой, воздействовать на аденозиновые рецепторы A1 и A2B и ЦОГ-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные исследования, проведенные *in vivo* в тесте тепловой иммерсии хвоста для

десяти новых производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина, показали наличие максимально отчетливо выраженных антиноцицептивных свойств при применении их в дозе 5 мг/кг у трех нижеприведенных соединений:

- AZ420 (5-циано-4-(2-фурил)-N-(2-метоксифенил)-6-({2-[(3-метоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид) (эффективнее метамизола натрия в 3 раза);

- AZ331 (5-циано-4-(2-фурил)-N-(2-метоксифенил)-6-{{2-[(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]тио}-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид) (эффективнее метамизола натрия в 2.21 раза);

- AZ383 (5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-4-(2-фурил)-2-метил-N-(2-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид) (эффективнее метамизола натрия в 3.37 раза).

Также достаточно высокую болеутоляющую активность проявляет новое производное тиенопиридина с шифром AZ023 ([3-амино-4-(5-метил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридино[2,3-b]хинолин-2-ил](фенил)метанон) (эффективнее метамизола натрия в 2 раза).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dahlhamer J., Lucas J., Zelaya C. et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016 // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2018;67(36):1001-1006. DOI: 10.15585/mmwr.mm6736a2.
2. Finnerup N.B., Haroutounian S., Baron R. et al. Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy // *Pain.* 2018;159(11):2339-2346. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001340.
3. Пахомова И.Г., Кучмин А.Н., Павлова Е.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты при острой боли: консенсус эффективности и безопасности // *Русский медицинский журнал.* 2017;25(21):1537-1542.
4. Monaghan J., Adams N., Fothergill M. An evaluation of a pain education programme for physiotherapists in clinical practice // *Musculoskeletal Care.* 2018;16(1):103-111. DOI: 10.1002/msc.1218.
5. Флейшер Г.М. Анальгетическое действие Кеторола® при болевом синдроме в стоматологической практике // *Стоматолог-практик.* 2014;2:40-42.
6. Шень Н.П., Логвиненко В.В., Мухачева С.Ю. Нимесулид в лечении и профилактике болевого синдрома различного генеза // *Амбулаторная хирургия.* 2017;3-4:75-81.

REFERENCES

1. Dahlhamer J., Lucas J., Zelaya C. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2018;67(36):1001-1006. DOI: 10.15585/mmwr.mm6736a2.
2. Finnerup N.B., Haroutounian S., Baron R. Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy. *Pain.* 2018;159(11):2339-2346. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001340.
3. Pakhomova I.G., Kuchmin A.N., Pavlova E.Yu. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute pain: consensus on efficacy and safety. *Russian Medical Journal.* 2017;25(21):1537-1542. (In Russ.)
4. Monaghan J., Adams N., Fothergill M. An evaluation of a pain education programme for physiotherapists in clinical practice. *Musculoskeletal Care.* 2018;16(1):103-111. DOI: 10.1002/msc.1218.
5. Fleisher G.M. Analgesic effect of Ketorol® in pain syndrome in dental practice. *Dentist-practitioner.* 2014;2:40-42. (In Russ.)
6. Shen N.P., Logvinenko V.V., Mukhacheva S.Yu. Nimesulide: treatment and prevention of pain syndrome of various origins. *Ambulatory Surgery (Russia).* 2017;3-4:75-81. (In Russ.)
7. Shopabaeva A.R., Serikbaeva E.A., Lataeva E. The role of painkillers: on the way to overcome the pain. *Vestnik KazNMU.* 2017;4:257-258. (In Russ.)

7. Шопабаяева А.Р., Серикбаяева Э.А., Латаева Э.Х. Роль обезболивающих препаратов: на пути к преодолению боли // Вестник КазНМУ. 2017;4:257-258.
8. Вейсгейм Л.Д., Дубачева С.М., Гаврикова Л.М. Комплексное купирование болевого синдрома в периоде адаптации после стоматологического лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;4(2):365-367.
9. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре да Сильва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований // Трудный пациент. 2019;17(10):31-34. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10072.
10. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А. Новый подход к синтезу функциональных производных 3-(4-пиридинил)-1H-индола и 4-(1H-индол-3-ил)тиено[2,3-b]пиридина // Журнал общей химии (РАН). 2018;88(4):599-605.
11. Mishra A.P., Bajpai A., Rai A.K. 1,4-Dihydropyridine: a dependable heterocyclic ring with the promising and the most anticipable therapeutic effects // Mini Rev. Med. Chem. 2019;19(15):1219-1254. DOI: 10.2174/1389557519666190425184749.
12. Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E. et al. Recent approaches to chiral 1,4-dihydropyridines and their fused analogues // Catalysts. 2020;10(9):1019. DOI: 10.3390/catal10091019.
13. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. Recent advances in the chemistry of thieno[2,3-b]pyridines 1. Methods of synthesis of thieno[2,3-b]pyridines // Russian Chemical Bulletin. 2020;69(10):1829-1858. DOI: 10.1007/s11172-020-2969-2.
14. Ling Y., Hao Z.Y., Liang D. et al. The expanding role of pyridine and dihydropyridine scaffolds in drug design // Drug Des. Devel. Ther. 2021;15:4289-4338. DOI: 10.2147/DDDT.S329547.
15. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines // RSC Adv. 2016;6(48):42045-42061. DOI: 10.1039/C6RA06767K.
16. Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V. et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives // Russian Journal of General Chemistry. 2021;91(2):154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X.
17. Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu. et al. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydronicotinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity // Russian Journal of General Chemistry. 2021;91(9):1646-1660. DOI: 10.1134/S1070363221090073.
18. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified synthetic pathway of 1,4-dihydropyridines: a class of pharmacologically important molecules // Mini Rev. Med. Chem. 2021;21(2):135-149. DOI: 10.2174/1389557520666200807130215.
19. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В. и др. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазины // Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(3):21-
8. Weisgeim L.D., Dubacheva S.M., Gavrikova L.M. Complex relief of pain in the period of adaptation after dental treatment. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;4(2):365-367. (In Russ.)
9. Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokofieva E.B., Freire da Silva T. Rational use of NSAIDs according to clinical guidelines and data from recent studies. *Difficult Patient*. 2019;17(10):31-34. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10072.
10. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S., Frolov K.A. A new approach to the synthesis of functional derivatives of 3-(4-pyridinyl)-1H-indole and 4-(1H-indol-3-yl)thieno[2,3-b]pyridine. *Russian Journal of General Chemistry*. 2018;88(4):682-688. DOI: 10.1134/S1070363218040114.
11. Mishra A.P., Bajpai A., Rai A.K. 1,4-Dihydropyridine: a dependable heterocyclic ring with the promising and the most anticipable therapeutic effects. *Mini Rev. Med. Chem*. 2019;19(15):1219-1254. DOI: 10.2174/1389557519666190425184749.
12. Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E. Recent approaches to chiral 1,4-dihydropyridines and their fused analogues. *Catalysts*. 2020;10(9):1019. DOI: 10.3390/catal10091019.
13. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. Recent advances in the chemistry of thieno[2,3-b]pyridines 1. Methods of synthesis of thieno[2,3-b]pyridines. *Russian Chemical Bulletin*. 2020;69(10):1829-1858. DOI: 10.1007/s11172-020-2969-2.
14. Ling Y., Hao Z.Y., Liang D. The expanding role of pyridine and dihydropyridine scaffolds in drug design. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021;15:4289-4338. DOI: 10.2147/DDDT.S329547.
15. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Adv*. 2016;6(48):42045-42061. DOI: 10.1039/C6RA06767K.
16. Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(2):154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X.
17. Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydronicotinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(9):1646-1660. DOI: 10.1134/S1070363221090073.
18. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified synthetic pathway of 1,4-dihydropyridines: a class of pharmacologically important molecules. *Mini Rev. Med. Chem*. 2021;21(2):135-149. DOI: 10.2174/1389557520666200807130215.
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. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M. Swiss Target Prediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:W32-W38. DOI: 10.1093/nar/gku293.
21. PASS Online. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php> (accessed 06.03.2023).

28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
20. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M. et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules // *Nucleic Acids Res.* 2014;42:W32-W38. DOI: 10.1093/nar/gku293.
21. PASS Online. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php> (дата обращения: 06.03.2023).
22. OSIRIS Property Explorer. URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> (дата обращения: 06.03.2023).
23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. Ч. 1. 944 с.
24. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. СПб.: НОТ, 2015. 614 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бибик Игорь Валерьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургической стоматологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0003-4053-1431.

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 «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», Луганск, Россия.

Доценко Виктор Викторович – д-р хим. наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», Луганск, Россия.

Кривоколыско Сергей Геннадиевич – д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; заведующий научно-исследовательской лабораторией «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-9879-9217.

Бибик Елена Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0002-2622-186X.

22. OSIRIS Property Explorer. URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> (accessed 03.06.2023).
23. *Guidelines for Preclinical Studies of Drugs* (2012). Moscow: Grif i K. Pt. 1. 944 p. (In Russ.)
24. Agayants I.M. (2015). *The Basics of Statistics in the World of Chemistry: Processing Experimental Data*. St. Petersburg: NOT. 614 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Igor V. Bibik – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Surgical Dentistry, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0003-4053-1431.

Konstantin A. Frolov – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luka Lugansk State Medical University; Chief Engineer, Chemex Research Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia.

Viktor V. Dotsenko – Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Head, Department of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University, Krasnodar, Russia; Leading Researcher, Chemex Research Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia.

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

Elena Yu. Bibik – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0002-2622-186X.