



doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-499-508

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ С ВЫСОКОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

И.В. БИБИК<sup>1</sup>, А.А. ПАНКОВ<sup>2</sup>, К.А. ФРОЛОВ<sup>2</sup>, В.В. ДОЦЕНКО<sup>3,4</sup>, С.Г. КРИВОКОЛЫСКО<sup>1,2</sup>, Е.Ю. БИБИК<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Луганский государственный университет им. Владимира Даля, Луганск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Кубанский государственный университет, Краснодар, Российская Федерация

<sup>4</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация

На сегодняшний день боль является одной из самых актуальных проблем медицины. Согласно статистическим данным, более 70% заболеваний сопровождаются острым или хроническим болевым синдромом. Во Всемирной организации здравоохранения считают, что болевые синдромы являются одной из самых частых причин обращения к врачу и составляют до 40% всех зарегистрированных случаев. Ежегодно врачи назначают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) около 500 миллионов раз, но значительная часть пациентов, которые страдают от хронических болей, используют известные им препараты без рецепта. У назначаемых в реальной клинической практике НПВС в спектре неблагоприятных реакций нередко встречается гематотоксичность.

**Цель исследования:** оценка изменения показателей крови крыс после двухнедельного введения наиболее часто применяемых в клинике НПВС и новых производных ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидроникотинамида с наиболее выраженной анальгетической активностью.

**Материал и методы:** по результату скрининга было отобрано десять низкомолекулярных лигандов, потенциально способных взаимодействовать с рецепторами и ферментами, участвующими в функционировании антиноцицептивной системы, и содержащих фрагменты 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидроникотинамида – образцы с лабораторными шифрами AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ729, AZ383, AZ331, AZ420, AU04271, AU04288 и для эксперимента отобраны из них AZ383, AZ331, AZ023, AZ420. Эксперимент реализовывался на 36 белых крысах-самцах со средней массой тела 250-280 г. Забор крови производился из бедренной вены. Стандартными методиками определялись количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ.

**Результаты:** по итогу экспериментальных исследований исследуемые соединения не вызывают лейкопении, в отличие от препарата сравнения. Кроме того, у соединений AZ-023, AZ-331, AZ-383 с выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью удалось обнаружить лишь тенденцию к снижению числа тромбоцитов, что требует дополнительных исследований.

**Заключение:** проведенные исследования по безопасности применения производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов позволили определить перспективность их дальнейшей доклинической разработки с целью выявления в будущем новых высокоэффективных и безопасных средств для фармакокоррекции болевого и воспалительного синдромов различного генеза и интенсивности.

**Ключевые слова:** анализ крови, гематотоксичность, болевой синдром, анальгетическая активность, тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины.

**Для цитирования:** Бибики ИВ, Панков АА, Фролов КА, Доценко ВВ, Кривоколыско СГ, Бибики ЕЮ. Исследование гематотоксичности новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с высокой анальгетической активностью. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):499-508. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-499-508>

## EVALUATION OF HEMATOTOXICITY OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-*b*]PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES WITH HIGH ANALGESIC ACTIVITY

I.V. BIBIK<sup>1</sup>, A.A. PANKOV<sup>2</sup>, K.A. FROLOV<sup>2</sup>, V.V. DOTSENKO<sup>3,4</sup>, S.G. KRIVOKOLYSKO<sup>1,2</sup>, E.YU. BIBIK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

<sup>2</sup> Lugansk State University named after Vladimir Dal, Lugansk, Russian Federation

<sup>3</sup> Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>4</sup> North Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

Pain is a significant problem in medicine today. More than 70% of diseases are accompanied by acute or chronic pain syndrome. According to the World Health Organization, pain syndromes are one of the most common reasons for seeking medical care, accounting for up to 40% of registered

cases. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are prescribed around 500 million times every year. However, many patients with chronic pain rely on over-the-counter medications. Among the NSAIDs prescribed in clinical practice, hematotoxicity is a common adverse reaction.

**Objective:** To assess changes in blood parameters in rats after a two-week administration of the most commonly used clinically NSAIDs and new derivatives of the 3-aminothieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydropyridine series with the most pronounced analgesic activity.

**Methods:** Ten low molecular weight ligands were chosen after screening various ligands. These ligands are capable of interacting with receptors and enzymes that are involved in the antinociceptive system. They contain fragments of 3-aminothieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydropyridine. Samples with laboratory codes AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ729, AZ383, AZ331, AZ420, AU04271, AU04288 were selected for the experiment. Among them, AZ383, AZ331, AZ023, and AZ420 were chosen. The study involved 36 white male rats weighing between 250-280 g. Blood was collected via the femoral vein and analyzed using standard methods for erythrocyte, leukocyte, platelet, hemoglobin, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels.

**Results:** According to experimental studies, unlike the reference drug, the compounds studied do not cause leukopenia. In addition, only a tendency to decrease the number of platelets was detected for compounds AZ023, AZ331, and AZ383 with pronounced analgesic and anti-inflammatory activity, which requires additional research.

**Conclusion:** Studies conducted on the safety of using derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines have shown promising results for further preclinical development. These derivatives can become highly effective and safe agents for alleviating pain and inflammation of various origins and severity in the future.

**Keywords:** Blood test, hematotoxicity, pain syndrome, analgesic activity, thienopyridines, 1,4-dihydropyridines.

**For citation:** Bibik IV, Pankov AA, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG, Bibik EYu. Issledovanie gematotoksichnosti novykh proizvodnykh kondensirovannykh 3-aminotieno[2,3-b]piridinov i 1,4-digidropiridinov s vysokoy anal'geticheskoy aktivnost'yu [Evaluation of hematotoxicity of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines with high analgesic activity]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):499-508. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-499-508>

## ВВЕДЕНИЕ

Боль является одним из важнейших проблемных вопросов, с которыми сталкивается современная медицина. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) масштабы распространения болевых синдромов в развитых странах можно сравнить с пандемией [1].

Согласно приблизительным данным зарубежных учёных, около 70% известных человечеству заболеваний сопровождаются болью. Следовательно, от болевых ощущений страдает практически каждый пятый человек трудоспособного возраста [2]. Результаты эпидемиологических исследований, проведённых в России, Англии, Франции, США и ряде других стран, показали, что периодическая боль является проблемой для 7-64% населения, а хроническая боль – для 8-45% (в зависимости от места проведения опроса) [3].

ВОЗ считает, что болевые синдромы являются одной из самых частых причин обращения к врачу и составляют до 40% всех зарегистрированных случаев [1, 4]. Однако отечественные и зарубежные исследователи делают акцент на том, что около ¼ страдающих хроническими болями, не обращаются за помощью в медицинские учреждения [5], а применяют лекарственные средства из группы НПВС без консультации у специалиста.

В настоящее время лидерами по объёму потребления среди обезболивающих средств, по-прежнему, остаются НПВС. Согласно некоторым исследованиям, в мире приблизительно 300 миллионов человек принимают НПВС хотя бы кратковременно и 30 миллионов, вынужденных принимать их на постоянной основе [6]. У назначаемых в реальной клинической практике НПВС в спектре неблагоприятных действий нередко встречается гематотоксичность [7-9]. Это усугубляет и ограничивает их применение у пациентов гематологического и онкологического профиля. Кроме того, их угнетающее влияние на лейкоцитарное звено создаёт предпосылки к возникновению иммунодефицитных состояний.

В фокусе научных интересов современных исследователей, занимающихся поиском новых лекарственных средств с анальгетической активностью, находятся биологически активные сое-

## INTRODUCTION

Pain is a major issue in modern medicine, posing significant challenges to healthcare professionals worldwide. The World Health Organization (WHO) has described pain syndromes as a pandemic in developed countries [1].

According to foreign researchers, approximately 70% of all known diseases are accompanied by pain, with almost every fifth person of working age suffering from it [2]. Epidemiological studies conducted in various countries, including Russia, the UK, France, and the USA, have revealed that 7-64% of the population experiences periodic pain, while 8-45% suffer from chronic pain (depending on the location of the survey) [3].

According to WHO, pain syndromes are a common reason for visiting a doctor, accounting for up to 40% of all registered cases [1, 4]. However, several researchers have emphasized that around 75% of those who suffer from chronic pain do not seek medical help [5] but instead self-medicate with drugs from the NSAID group without consulting a specialist.

NSAIDs are currently the most commonly consumed painkillers. Studies estimate that around 300 million people worldwide use NSAIDs for short-term periods, while 30 million people are required to take them continuously [6]. However, NSAIDs have been known to cause hematotoxicity [7-9], which limits their use in hematological and oncological patients. Moreover, their inhibitory impact on the leukocyte link creates conditions for immunodeficiency states.

Researchers are exploring biologically active compounds that can target specific receptors or combinations of receptors to develop effective analgesic drugs. One promising group of compounds is the cyanothioacetamide derivatives [10-14]. However, before these compounds can be used as drugs, extensive experiments on their acute and chronic toxicity must be conducted to ensure their safety.

To identify the most exciting samples of heterocyclic compounds that have the potential to bind to biotargets for treating inflammatory, pain, or fever syndromes, researchers conducted

динения, способные воздействовать на определённые мишени либо их сочетания, производные цианотиоацетамида [10-14]. И вопросы их безопасного применения как перспективных лекарственных средств по результатам опытов в контексте острой и хронической токсичности всегда правомочны.

На подготовительном этапе перед составлением дизайна эксперимента для определения образцов гетероциклических соединений, наиболее интересных в плане способности связываться с вероятными биомишенями с целью фармакологической коррекции воспалительного, болевого или лихорадочного синдромов, был проведён виртуальный биоскрининг 340 новых производных цианотиоацетамида, синтезированных нами в Научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля (зав. лабораторией – доктор химических наук, профессор С.Г. Кривоколыско). При этом использовались информационные ресурсы Online SMILES Translation Service and Structure File Generator от National Cancer Institute's CADD Chemoinformatics group of the National Institutes of Health (Frederick, MD, USA); Open Parser for Systematic IUPAC Nomenclature (OPSIN) от Centre for Molecular Informatics, Department of Chemistry at the University of Cambridge (Cambridge, UK), а также предикторный онлайн-ресурс admetSAR [15-17].

По результату скрининга было отобрано десять низкомолекулярных лигандов, потенциально тропных к рецепторам и ферментам, воздействие на которые способно влиять на течение воспалительного процесса и снижать болевые ощущения, и содержащих фрагменты 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидроникотинамида. Это соединения с лабораторными шифрами AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ729, AZ383, AZ331, AZ420, AU04271 и AU04288. На основе анализа данных, полученных в результате виртуального биоскрининга, было установлено, что биомишенями для этих образцов являются ферменты: арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, а также простагоидные, соматостатиновые, аденозиновые и каннабиодные рецепторы. Структура и химические формулы данных производных цианотиоацетамида представлены на рис.

В ходе экспериментов по исследованию антиноцицептивной и противовоспалительной активности вышеприведённых соединений в серии классических фармакологических тестов на белых лабораторных крысах выявлены молекулы-лидеры, у которых была обнаружена активность, значительно превышающая таковую для нимесулида, индометацина, метамизола натрия (МН), ацетилсалициловой кислоты [18]. Были выявлены четыре соединения: AZ023 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl)(phenyl) methanone); AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-{{2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl}thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide); AZ420 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-{{2-[(3-methoxyphenyl) amino]-2-oxoethyl}thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) и AZ383 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl) (phenyl)methanone), которые превосходят активность препаратов сравнения в 3-10 раз по различным тестам.

Для оценки их возможного гематотоксического действия изначально актуальным с нашей точки зрения представляется изучение в сравнительном аспекте влияния часто применяемых в клинической практике НПВС и синтезированных новых гетероциклических соединений с анальгетической активностью на основные показатели клинического анализа крови в хроническом эксперименте.

a virtual screening of 340 newly synthesized cyanothioacetamide derivatives. This was performed at the ChemEx Lab in Lugansk State University named after Vladimir Dal under Dr. S.G. Krivokolysko, a Professor with a PhD in Chemical Sciences. Before experimenting, we carried out a thorough screening process using various resources. These included the Online SMILES Translation Service and Structure File Generator, based at the National Cancer Institute's CADD Chemoinformatics group of the National Institutes of Health in Frederick, MD, USA. We also used the Open Parser for Systematic IUPAC Nomenclature (OPSIN), powered by the Centre for Molecular Informatics, Department of Chemistry at the University of Cambridge, UK, and the admetSAR web service [15-17].

Ten low molecular weight ligands were selected based on the screening results. These ligands are potentially tropic to receptors and enzymes and can influence the course of the inflammatory process, reduce pain, and contain fragments of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine. The laboratory codes for these compounds are AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ729, AZ383, AZ331, AZ420, AU04271, and AU04288. The analysis of data obtained through virtual screening revealed that the biotargets for these samples are the following enzymes: arachidonate-5-lipoxygenase, cyclooxygenase-2, phospholipase A2, phosphodiesterase, and several receptors including prostanoind, somatostatin, adenosine, and cannabinoid receptors. The structure and chemical formulas of these cyanothioacetamide derivatives can be found in Fig.

During experiments, a set of leader molecules was identified to study certain compounds' antinociceptive and anti-inflammatory properties. These leader molecules exhibited significantly higher activity than used drugs such as nimesulide, indomethacin, metamizole sodium (MS), and acetylsalicylic acid [18]. Four compounds were found to be particularly noteworthy: AZ023 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl)(phenyl) methanone); AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-{{2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl}thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide); AZ420 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-{{2-[(3-methoxyphenyl) amino]-2-oxoethyl}thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) and AZ383 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl) (phenyl)methanone). These compounds exhibited 3-10 times higher activity in various tests than comparison drugs.

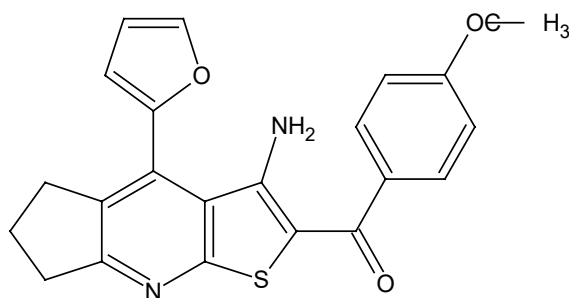
To determine their potential hematotoxicity effect, it is crucial to initially compare the influence of commonly used NSAIDs in clinical practice with newly synthesized heterocyclic compounds that have analgesic activity on the key indicators of a clinical blood test in a chronic experiment.

## PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate changes in blood parameters after two weeks of administering commonly used NSAIDs and new derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine series with analgesic activity.

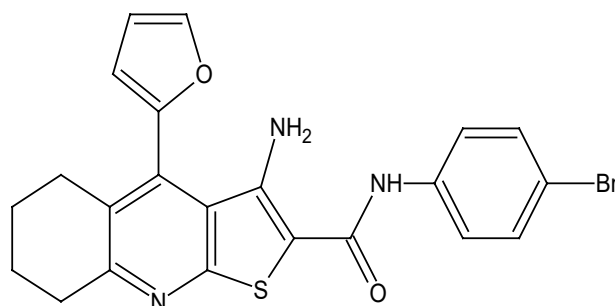
## METHODS

The study involved 36 white male rats with an average weight of 250-280 g. The rats were divided into control, refer-



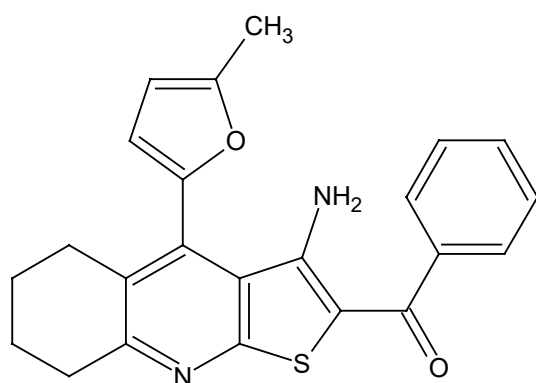
AU04288

*[3-amino-4-(2-furyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thieno[3,2-e]pyridin-2-yl](4-methoxyphenyl)methanone*



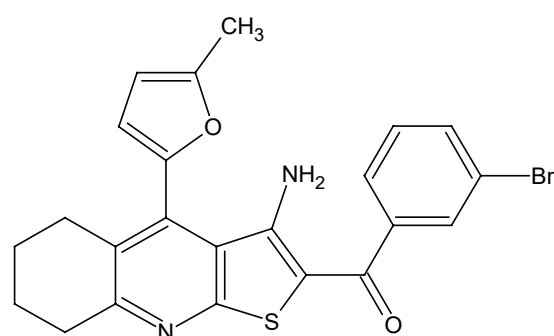
AU04271

*3-amino-N-(4-bromophenyl)-4-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinoline-2-carboxamide*



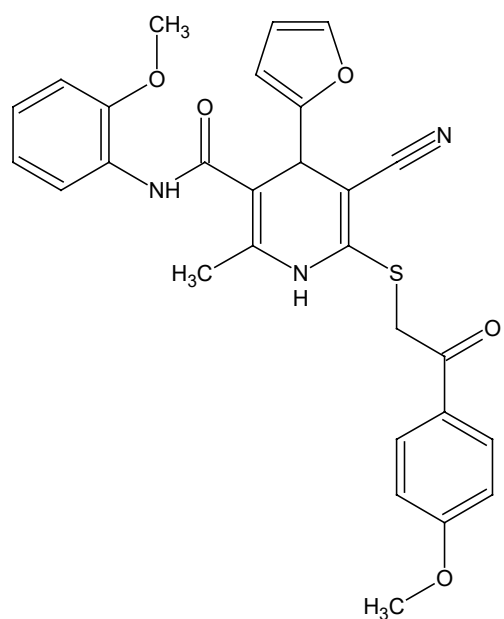
AZ023

*[3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone*



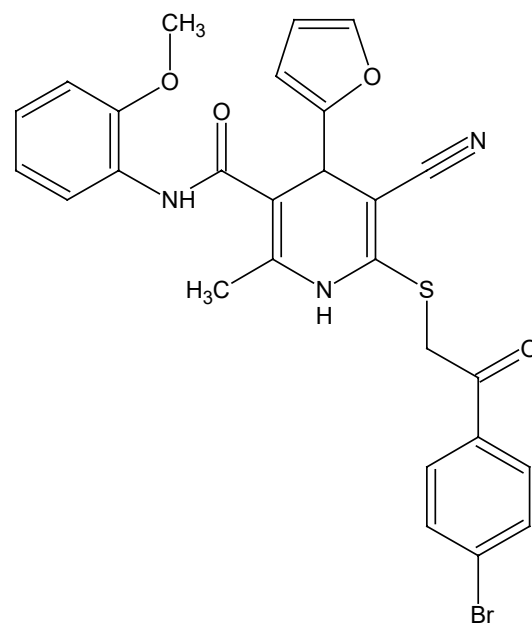
AZ729

*[3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](3-bromophenyl)methanone*



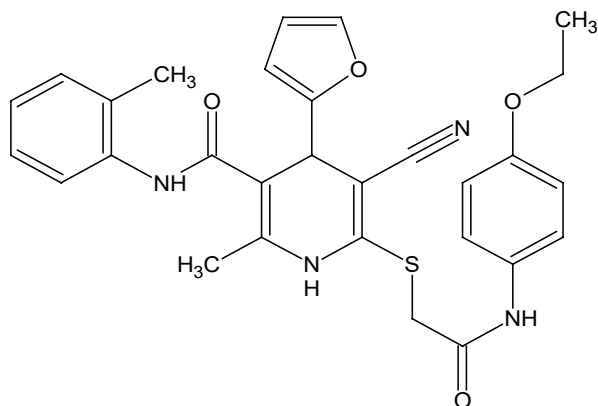
AZ331

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



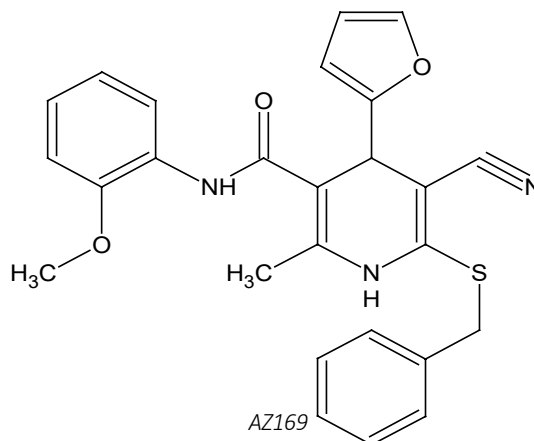
AZ257

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



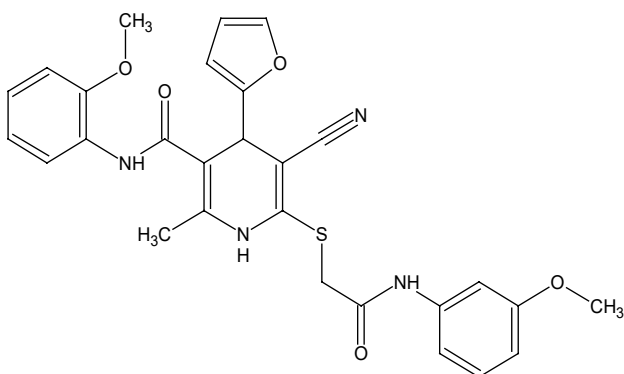
AZ383

5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



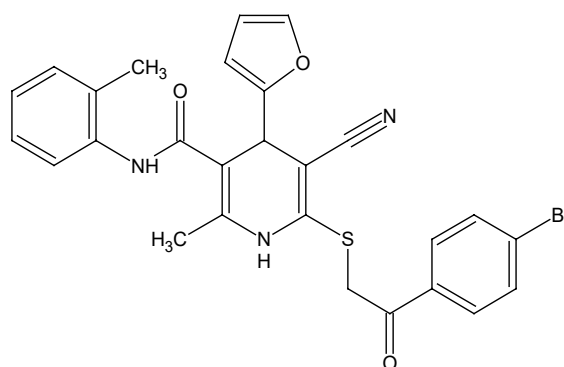
AZ169

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



AZ420

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



AZ213

6-([2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

**Рис.** Структурные формулы и названия по номенклатуре ИЮПАК для исследуемых 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

**Fig.** Structural formulas and IUPAC names for studied 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения показателей крови крыс после двухнедельного введения наиболее часто применяемых в клинике НПВС и новых производных ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидроникотинамида с наиболее выраженной анальгетической активностью.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент реализован на 36 белых крысах-самцах со средней массой тела 250-280 г. Лабораторные животные были разделены на контрольную, референтную и четыре опытные группы. Животные референтной группы однократно в сутки на протяжении 14 дней получали МН (Анальгин «ОАО Фармстандарт») в дозе 7 мг/кг. Выбор препарата-референта обусловлен рекомендациями Миронова А.Н. и Хабриева Р.У., описанными в соответствующих главах руководств по проведению экспериментальных доклинических исследований лекарственных средств в разделе, касающихся НПВС. Перечень потенциальных биомаркеров по итогам предварительно осуществленных исследований *in silico* подтверждает этот выбор. Оставшиеся четыре группы включали

ence, and four experimental groups. The reference group was given MS medication (marketed under Analgin by OJSC Pharmstandard in Dolgoprudny, Moscow region, Russian Federation) once daily for 14 days at a 7 mg/kg dose. The reference drug is chosen based on the recommendations of A.N. Mironov. The guidelines for conducting experimental preclinical studies of drugs, specifically the sections regarding NSAIDs, were described by R.U. Khabriev. This choice is confirmed by the list of potential biotargets, which is based on the results of preliminary *in silico* studies. In the study, four groups of animals were given derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine at a dose of 5 mg/kg (AZ383, AZ331, AZ023, AZ420) through a gastric tube in the form of an aqueous suspension. These groups had the most notable analgesic activity based on previous *in vivo* experiments. The animals were euthanized on the 15<sup>th</sup> day, and blood was collected via the femoral vein and analyzed using standard methods for erythrocyte, leukocyte, platelet, hemoglobin, and ESR levels.

During the experimental studies, all protocols were strictly followed as per Order No. 199n issued by the Russian Ministry of Health on April 1, 2016, which approved the Rules of Good Laboratory Practice. The laboratory animals were constantly monitored and provided free access to food and water throughout

животных, которым через желудочный зонд в виде водной взвеси в дозе 5 мг/кг вводили указанные выше производные 3-аминопиридино[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина (AZ383, AZ331, AZ023, AZ420) с наиболее выраженной анальгетической активностью по результатам проведённых ранее экспериментов *in vivo*. Забой животных осуществлялся на 15-й день. Забор крови производился из бедренной вены. Стандартными методиками определялись количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ

Экспериментальные исследования проводились в полном соответствии с приказом № 199н Минздрава России от 1 апреля 2016 года (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики). На всём протяжении периода исследований лабораторные животные были под наблюдением в условиях свободного доступа к пище и воде, в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утверждён приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст, от 20 ноября 2014 г.).

Исследование получило одобрение комиссией по биоэтике Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки, протокол № 6 от 01.11.2021 г.

Статистический анализ проводился методами непараметрической статистики, вследствие отсутствия нормальности распределения и малого количества наблюдений в каждой группе. Дескриптивный анализ проводился с выявлением медианы (Me) вариационных рядов. Дисперсионный анализ полученных данных проводился на ресурсе [Kruskal Wallis Test Calculator] (<https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>) по методу Крускала-Уоллиса с последующим *post-hoc* анализом по критерию Данна. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённых исследований и анализ полученного массива данных позволили выявить тот факт, что у животных референтной группы зафиксирована лейкопения (табл.). В клиническом анализе крови крыс, получавших МН на протяжении двух недель, установлено статистически значимое снижение количества лейкоцитов на 17% в сравнении с показателями в интактной группе.

Анализ крови животных всех опытных групп, получавших новые соединения, не обнаруживали уменьшения числа лейкоцитов по сравнению с интактной группой. Это существенный момент, поскольку не зафиксировано даже тенденции к угнетению лейкоцитарного роста (табл. 1). Однако при этом в референтной группе, получавшей МН, наблюдалось статистически значимое снижение уровня лейкоцитов по сравнению и с опытными группами.

Сопоставляя полученные результаты показателя количества эритроцитов в крови лабораторных животных опытных групп, получавших производные тиенопиридина и 1,4-дигидроникотинамида, и его значение у крыс интактной и референтной групп, можно заметить, что использование новых соединений не приводит к статистически значимому снижению количества указанных форменных элементов крови.

Уровень гемоглобина в крови крыс, получавших две недели образец AZ023, не обнаруживает статистически значимых различий с таковым, зарегистрированным нами у крыс интактной группы.

Тромбоцитарное звено крови крыс также не показало статистически значимых изменений. Можно указать лишь на наличие

the research period. The study adhered to the GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice" (as approved by the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology (Rosstandart), Order No. 1700-st dated November 20, 2014).

The bioethics commission of Lugansk State Medical University named after St. Luke approved the study, protocol No. 6 of 01.11.2021.

Nonparametric statistical methods were used for the analysis due to the small sample size and lack of normal distribution. Descriptive analysis was conducted to determine the median (Me) of the variation series. The Kruskal-Wallis method was applied to analyze the variance of the data obtained using the Kruskal-Wallis Test Calculator (<https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>), followed by *post hoc* analysis using Dunn's criterion. The null hypothesis was rejected at  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

The results of the studies and analysis of the resulting data array revealed that leukopenia was recorded in animals of the reference group (Table). A clinical analysis of the blood of rats treated with MS for two weeks revealed a statistically decrease in leukocytes by 17% compared to the indicators in the intact group.

Blood tests on the animals in all experimental groups that received new compounds did not reveal any decrease in leukocytes compared to the intact group. This is crucial because no tendency to suppress leukocyte growth was observed (as shown in Table). On the other hand, the reference group that received MS showed a statistically significant decrease in the level of leukocytes compared to the experimental groups.

After comparing the results of the number of erythrocytes in the blood of laboratory animals from the experimental groups that were administered thienopyridine and 1,4-dihydropyridine derivatives, with the values of the intact and reference groups of rats, it can be inferred that the usage of new compounds does not cause a statistically significant reduction in the number of erythrocytes in the blood.

The hemoglobin level in the blood of rats that received the AZ023 sample for two weeks did not show a statistically significant difference from that of rats in the intact group.

The study did not find any significant changes in the platelet levels of rat blood. However, there appears to be a tendency for platelets in rats treated with MS to decrease by 7.6%. This decrease is further pronounced in the 1,1,4-dihydropyridines AZ383 and AZ331 and the thienopyridine AZ023. These compounds appear to possess antiplatelet properties that can be further explored through an increase in the number of experimental animals. The analysis of biotargets based on virtual screening results suggests that the trends observed are likely associated with their spectrum of activity. Additionally, a two-week compound administration with laboratory code AZ420 did not affect platelet levels in rats, as the levels remained similar to those of the intact group.

Table 1 shows that the ESR indicator in the blood of both the reference and experimental groups of rats did not change after two weeks of intragastric administration of MS, as well as cyanothioacetamide derivatives with codes AZ383, AZ331, and AZ023, compared to the intact group. However, the indicator tended to increase only in the experimental group after the introduction of AZ420.

**Таблица** Показатели клинического анализа крови крыс после двухнедельного введения 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с наиболее выраженной анальгетической активностью

**Table** Blood analysis of rats treated with 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines for two weeks to assess analgesic efficacy

Параметры Variables (Me)	Группы животных, получивших: Administered compound:						p (H)
	MH/MS (n=6)	ИНТ/IA (n=6)	AZ383 (n=6)	AZ331 (n=6)	AZ023 (n=6)	AZ420 (n=6)	
Эритроциты (×10 <sup>12</sup> /л) RBC (×10 <sup>12</sup> /l)	5.0	5.3	5.1	5.1	5.3	5.4	=0.602 H=3.64 df=5
Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	111.5	133.5	119.0	119.0	129.5	115.5	=0.223 H=6.97 df=5
Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л) WBC (×10 <sup>9</sup> /l)	3.4	4.4 p <sub>1</sub> =0.010	5.1 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> >0.05	5.0 p <sub>1</sub> =0.006 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	4.8 p <sub>1</sub> =0.005 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05 p <sub>4</sub> >0.05	4.8 p <sub>1</sub> =0.030 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05 p <sub>4</sub> >0.05 p <sub>5</sub> >0.05	=0.008 H=15.7 df=5
Тромбоциты (×10 <sup>9</sup> /л) Platelets (×10 <sup>9</sup> /l)	222.0	236.0	214.0	208.0	212.0	211.0	=0.840 H=2.07 df=5
СОЭ (мм/ч) ESR (mm/h)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.5	=0.476 H=4.53 df=5

**Примечания:** p – статистическая значимость различий показателей при множественном сравнении (по H-критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий показателей по сравнению с животными, где использовался МН; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий показателей по сравнению с интактными животными (ИНТ); p<sub>3</sub> – статистическая значимость различий показателей с животными, у которых применялся AZ383; p<sub>4</sub> – статистическая значимость различий показателей с животными, у которых применялся AZ331; p<sub>5</sub> – статистическая значимость различий показателей с животными, у которых применялся AZ023 (post-hoc – по критерию Данна)

**Notes:** p – the significance of differences for multiple comparisons was analyzed using the Kruskal-Wallis H test followed by Dunn's post-hoc test: p – statistical significance of differences in indicators; p<sub>1</sub> – statistical significance of differences in indicators compared to animals treated with MS; p<sub>2</sub> – statistical significance of differences in indicators compared to intact animals (IA); p<sub>3</sub> – statistical significance of differences in parameters with animals in which AZ383 was used; p<sub>4</sub> – statistical significance of differences in parameters with animals in which AZ331 was used; p<sub>5</sub> – statistical significance of differences in parameters with animals in which AZ023 was used

тенденции снижения количества тромбоцитов в крови крыс, получавших МН на 7,6%. В то же время, как видно из табл. 1, 1,4-дигидропиридины AZ383 и AZ331, а также тиенопиридин AZ023 обнаруживают тенденции к снижению числа тромбоцитов в ещё большей степени. Вероятно, статистически значимые изменения можно получить при увеличении количества экспериментальных животных. Выявленные тенденции, вероятно, связаны с наличием в спектре их активности антиагрегантных свойств, на что есть указания при анализе биомитеней по результатам виртуального биоскрининга. Двухнедельное введение соединения с лабораторным шифром AZ420 крысам соответствующей опытной группы также не отразилось на уровне тромбоцитов, поскольку он остался близким значениям у крыс интактной группы.

Исследуемый показатель СОЭ в крови крыс референтной и опытных групп, как видно из табл. 1, не претерпевает изменений через две недели после внутригастрального введения МН, а также производных цианоацетамида с шифрами AZ383, AZ331 и AZ023 в сравнении со значением у крыс интактной группы. Лишь в опытной группе после введения AZ420 он имел тенденцию к повышению.

К ограничениям проведённых исследований следует отнести отсутствие исследования показателей развёрнутой лейкоцитарной формулы, что не позволяет судить о наличии каких-либо отдельных изменений вследствие применения синтезированных веществ. Поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

It is important to note that the conducted studies had some limitations. The detailed leukocyte formula was not studied, which makes it difficult to determine any individual changes due to the use of synthesized substances. Therefore, further research is required to address this aspect.

## CONCLUSION

Studies conducted on the hematotoxicity of the original thienopyridine and 1,4-dihydropyridine derivatives, such as AZ023, AZ331, AZ383, and AZ420, which possess notable analgesic and anti-inflammatory properties, have shown promise in their preclinical development. These compounds could potentially be used to develop new and highly effective agents for treating pain and inflammatory syndromes of varied origins and intensity. Unlike the reference drug, the test compounds do not cause leukopenia. However, derivatives of 1,4-dihydropyridine with codes AZ383 and AZ331 and thienopyridine AZ023 tend to reduce platelet counts, possibly due to their antiplatelet properties. Nevertheless, further research is necessary to confirm this ability with more experimental animals.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённые исследования гематотоксичности оригинальных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина AZ023, AZ331, AZ383 и AZ420 с выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью в хроническом эксперименте показали перспективность их дальнейшей доклинической разработки с целью выявления в будущем новых высокоэффективных и безопасных средств для фармакокоррекции болевого и воспалительного синдромов различного генеза и ин-

тенсивности. Исследуемые соединения не вызывают лейкопении, в отличие от препарата сравнения. Производные 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ383 и AZ331, а также тиенопиридин AZ023 обнаруживают тенденцию к снижению числа тромбоцитов, что, предположительно, связано с антиагрегантными свойствами соединений. Но для доказательства данной способности необходимо продолжить исследования с большим количеством экспериментальных животных.

## ЛИТЕРАТУРА

- Пахомова ИГ, Кучмин АН, Павлова ЕЮ. Нестероидные противовоспалительные препараты при острой боли: консенсус эффективности и безопасности. *Русский медицинский журнал*. 2017;21:1537-42.
- Al B, Sunar MM, Zengin S, Sabak M, Bogan M, Can B, et al. Comparison of IV dexamethasone, tramadol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial. *American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(4):571-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.019>
- Соснов АВ, Семченко ФМ, Власов МИ, Тохмахчи ВН, Соснова АА. Развитие комплексной фармакотерапии сильной и средней боли. Часть I. Мультиадресное комбинирование опиоидов и ненаркотических анальгетиков центрального действия. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2:176-87.
- Зотов ПБ. Системная фармакотерапия хронического болевого синдрома при распространённом раке у больных пожилого возраста. *Научный форум. Сибирь*. 2016;2(2):56-63.
- Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Alegre Del Rey EJ, Matas Hoces A, González Vera MÁ, Bermúdez Tamayo C. Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews. *An Sist Sanit Navar*. 2020;44(2):261-73. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0965>
- Мельник МГ. Выбор оптимального нестероидного противовоспалительного препарата с позиции кардиолога. *Медицинский алфавит*. 2020;36:55-60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-36-55-60>
- Сарманаева РР, Абузарова ГР, Бычкова НВ, Алексеева ГС. Лечение вариативного болевого синдрома при лучевой терапии костных метастазов рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019;19:165-8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-165-168>
- Чичасова НВ. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*. 2016;2:83-6. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-83-88>
- Жолобова ЕС, Конопелько ОЮ, Гешева ЗВ. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2009;5:154-9.
- Ravikumar B, Aittokallio T. Improving the efficacy-safety balance of polypharmacology in multi-target drug discovery. *Exp Opin Drug Discov*. 2018;13(2):179. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1413089>
- Yet L. *Privileged structures in drug discovery: Medicinal chemistry and synthesis*. Hoboken, NJ: Wiley; 2018. 560 p.
- Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(9):1646-60. <https://doi.org/10.1134/S1070363221090073>
- Dotsenko VV, Buryi DS, Lukina DYu, Krivokolysko SG. 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):1829-58. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2969-2>

## REFERENCES

- Pakhomova IG, Kuchmin AN, Pavlova EYu. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty pri ostroy boli: konsensus effektivnosti i bezopasnosti [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute pain: Consensus of efficacy and safety]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;21:1537-42.
- Al B, Sunar MM, Zengin S, Sabak M, Bogan M, Can B, et al. Comparison of IV dexamethasone, tramadol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial. *American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(4):571-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.019>
- Sosnov AV, Semchenko FM, Vlasov MI, Tokhmakhchi VN, Sosnova AA. Razvitiye kompleksnoy farmakoterapii sil'noy i sredney boli. Chast' 1. Mul'titargetnoe kombinirovaniye opioidov i nenarkoticheskikh anal'getikov tsentral'nogo deystviya [Development of complex pharmacotherapy of severe and moderate pain. Part 1. Multi-target combination of opioids and non-narcotic analgesics of central action]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2017;2:176-87.
- Zotov PB. Sistemnaya farmakoterapiya khronicheskogo bolevoogo sindroma pri rasprostranennom rake u bol'nykh pozhilogo vozrasta [Systemic pharmacotherapy of chronic pain syndrome in advanced cancer in elderly patients]. *Nauchnyy forum. Sibir'*. 2016;2(2):56-63.
- Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Alegre Del Rey EJ, Matas Hoces A, González Vera MÁ, Bermúdez Tamayo C. Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews. *An Sist Sanit Navar*. 2020;44(2):261-73. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0965>
- Melnik MG. Vybora optimal'nogo nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozitsii kardiologa [Choosing the optimal nonsteroidal anti-inflammatory drug from the perspective of a cardiologist]. *Meditsinskiy alfavit*. 2020;36:55-60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-36-55-60>
- Sarmanaeva RR, Abuzarova GR, Bychkova NV, Alekseeva GS. Lechenie variativnogo bolevoogo sindroma pri luchevooy terapii kostnykh metastazov raka molochnoy zhelezy [Treatment of variable pain syndrome during radiation therapy of bone metastases of breast cancer]. *Meditsinskiy sovet*. 2019;19:165-8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-165-168>
- Chichasova NV. Problema otsenki effektivnosti i bezopasnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [The problem of evaluating the effectiveness and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016;2:83-6. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-83-88>
- Zholobova ES, Konopelko OYu, Gesheva ZV. Gepatotoksichnost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, primenyaemykh v detskooy revmatologii [Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in pediatric rheumatology]. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2009;5:154-9.
- Ravikumar B, Aittokallio T. Improving the efficacy-safety balance of polypharmacology in multi-target drug discovery. *Exp Opin Drug Discov*. 2018;13(2):179. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1413089>
- Yet L. *Privileged structures in drug discovery: Medicinal chemistry and synthesis*. Hoboken, NJ: Wiley; 2018. 560 p.
- Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(9):1646-60. <https://doi.org/10.1134/S1070363221090073>
- Dotsenko VV, Buryi DS, Lukina DYu, Krivokolysko SG. 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):1829-58. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2969-2>



14. Bibik IV, Bibik EY, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(2):154-66. <https://doi.org/10.1134/S107036322102002X>
15. Khan MM, Khan S, Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Adv*. 2016;6(48):42045-61. <https://doi.org/10.1039/c6ra06767k>
16. Gfeller D, Michielin O, Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt540>
17. Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, et al. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model*. 2012;52(11):3099-105. <https://doi.org/10.1021/ci300367a>
18. Библик ИВ, Библик ЕЮ, Панков АА, Фролов КА, Доценко ВВ, Кривоколыско СГ. Исследование противовоспалительных и антиноцицептивных свойств новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(4):220-34. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.24>
14. Bibik IV, Bibik EY, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(2):154-66. <https://doi.org/10.1134/S107036322102002X>
15. Khan MM, Khan S, Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Adv*. 2016;6(48):42045-61. <https://doi.org/10.1039/c6ra06767k>
16. Gfeller D, Michielin O, Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt540>
17. Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, et al. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model*. 2012;52(11):3099-105. <https://doi.org/10.1021/ci300367a>
18. Bibik IV, Bibik EYu, Pankov AA, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG. Issledovanie protivovospalitel'nykh i antinotsitseptivnykh svoystv novykh proizvodnykh kondensirovannykh 3-aminotieno[2,3-b]piridinov i 1,4-digidropiridinov [Study of anti-inflammatory and antinociceptive properties of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(4):220-34. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.24>

## И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Библик Игорь Валерьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки  
ORCID ID: 0000-0003-4053-1431  
E-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru

**Панков Андрей Александрович**, доктор технических наук, профессор кафедры «Транспортные технологии», Луганский государственный университет им. Владимира Даля  
ORCID ID: 0000-0003-2813-8231  
E-mail: app.post@rambler.ru

**Фролов Константин Александрович**, кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; доцент кафедры химии и инновационных химических технологий, Луганский государственный университет им. Владимира Даля  
ORCID ID: 0000-0002-8045-7582  
E-mail: ka.frolov@inbox.ru

**Доценко Виктор Викторович**, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий, Кубанский государственный университет; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля; ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Северо-Кавказского федерального университета  
ORCID ID: 0000-0001-7163-0497  
E-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

**Кривоколыско Сергей Геннадиевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; заведующий научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс», заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий Луганского государственного университета им. Владимира Даля  
ORCID ID: 0000-0001-9879-9217  
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

**Библик Елена Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки  
ORCID ID: 0000-0002-2622-186X  
E-mail: helen\_bibik@mail.ru

## Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

## И AUTHORS' INFORMATION

**Bibik Igor Valerievich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry, Lugansk State Medical University named after St. Luke  
ORCID ID: 0000-0003-4053-1431  
E-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru

**Pankov Andrey Aleksandrovich**, Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Transport Technologies, Lugansk State University named after Vladimir Dal  
ORCID ID: 0000-0003-2813-8231  
E-mail: app.post@rambler.ru

**Frolov Konstantin Aleksandrovich**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after St. Luke; Chief Engineer of the Research Laboratory "ChemEx", Lugansk State University named after Vladimir Dal  
ORCID ID: 0000-0002-8045-7582  
E-mail: ka.frolov@inbox.ru

**Dotsenko Viktor Viktorovich**, Doctor of Chemical Sciences, Head of Department of Organic Chemistry and Technologies, Kuban State University; Senior Researcher of the Research Laboratory "ChemEx", Lugansk State University named after Vladimir Dal; Senior Researcher of the Department of Organic Chemistry, North Caucasus Federal University

ORCID ID: 0000-0001-7163-0497  
E-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

**Krivokolysko Sergey Gennadievich**, Doctor of Chemical Sciences, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after St. Luke; Head of the Research Laboratory "ChemEx", Lugansk State University named after Vladimir Dal

ORCID ID: 0000-0001-9879-9217  
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

**Bibik Elena Yurievna**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after St. Luke  
ORCID ID: 0000-0002-2622-186X  
E-mail: helen\_bibik@mail.ru

## Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Конфликт интересов:** отсутствует

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

✉ **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

✉ **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**

**Бибик Елена Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки

**Bibik Elena Yurievna**

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after St. Luke

291045, Российская Федерация, г. Луганск, кв. 50-летия обороны Луганска 1г

Тел.: +7 (8572) 022347113

E-mail: helen\_bibik@mail.ru

291045, Russian Federation, Lugansk, sq. 50<sup>th</sup> Anniversary of the Defense of Lugansk, 1g

Тел.: +7 (8572) 022347113

E-mail: helen\_bibik@mail.ru

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БЕЮ

Сбор материала: БИВ

Статистическая обработка данных: ПАА

Анализ полученных данных: КСГ

Подготовка текста: БИВ

Редактирование: ФКА

Общая ответственность: ДВВ

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BEYu

Data collection: BIV

Statistical analysis: PAA

Analysis and interpretation: KSG

Writing the article: BIV

Critical revision of the article: FKA

Overall responsibility: DVV

*Поступила*

*09.08.23*

*Принята в печать*

*23.11.23*

*Submitted*

*09.08.23*

*Accepted*

*23.11.23*