

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL RESEARCH

Фармакология, клиническая фармакология

Pharmacology

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-2-480-490

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЫЯВЛЕННЫХ *IN SILICO* И *IN VIVO* ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ И АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОПИРИДИНА И ТИЕНОПИРИДИНА

Е.Ю. БИБИК¹, Е.С. КЕТОВА², С.Г. КРИВОКОЛЫСКО^{1,3}

¹ Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

² Отделение эндокринологии, ООО «Лучи Здоровье», Москва, Российская Федерация

³ Луганский государственный университет им. Владимира Даля, Луганск, Российская Федерация

Цель исследования: оценка взаимосвязи выявленных *in silico* и *in vivo* противодиабетических и антиатеросклеротических свойств новых производных дигидропиридина и тиенопиридина на модели комбинированной пищевой и последующей дексаметазоновой нагрузок в эксперименте.

Материал и методы: синтезированные на базе Научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля вещества подвергались виртуальному биоскринингу, что позволило выделить несколько лидеров: соединения с шифрами AZ-383, AZ-023, TD-0331 и mar-014. Эксперимент был выполнен на 56 половозрелых крысах-самцах Wistar. Контрольную группу составили крысы, которым моделировались метаболические нарушения с помощью пищевой и дексаметазоновой нагрузок. Четырём опытным группам после моделирования нарушений внутрижелудочно в течение 14 дней вводились новые соединения (1,5 мг/кг) с шифром AZ-383 (опытная группа № 1), AZ-023 (опытная группа № 2), TD-0331 (опытная группа № 3), mar-014 (опытная группа № 4). Животные группы сравнения получали метформин, аторвастатин и имунофан. При выводе животных из эксперимента определялись глюкоза, общий холестерин, триглицериды крови.

Результаты: высокожировая и высокоуглеводная нагрузки с последующим введением дексаметазона приводили к развитию нарушений углеводного и липидного обмена (глюкоза крови $9,8 \pm 0,9$ ммоль/л, общий холестерин $3,0 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицериды $2,4 \pm 0,7$ ммоль/л). Во всех опытных группах, где применялись новые соединения, глюкоза, общий холестерин и триглицериды крови достигли значений, статистически не отличающихся от аналогичных показателей интактной группы животных.

Заключение: изучаемые в эксперименте новые производные цианотиоацетамида с шифрами AZ-383, AZ-023, TD-0331 и mar-014 проявляют противодиабетическую и антиатеросклеротическую активность, которые заключаются в снижении гликемии и уменьшении концентрации общего холестерина и триглицеридов крови при моделировании метаболических нарушений с помощью комбинированной пищевой нагрузки и последующего введения дексаметазона.

Ключевые слова: дигидропиридин, тиенопиридин, цианотиоацетамид, новые производные, противодиабетические свойства, антиатеросклеротическая активность, комбинированная пищевая нагрузка, дексаметазоновая нагрузка.

Для цитирования: Бирик ЕЮ, Кетова ЕС, Кривоколыско СГ. Взаимосвязь выявленных *in silico* и *in vivo* противодиабетических и антиатеросклеротических свойств новых производных дигидропиридина и тиенопиридина. Вестник Авиценны. 2026;28(2):480-90. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-2-480-490>

RELATIONSHIP BETWEEN THE *IN SILICO* AND *IN VIVO* ANTIDIABETIC AND ANTIATHEROSCLEROTIC PROPERTIES OF NOVEL DIHYDROPYRIDINE AND THIENOPYRIDINE DERIVATIVES

E.YU. BIBIK¹, E.S. KETOVA², S.G. KRIVOKOLYSKO^{1,3}

¹ St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russian Federation

² Department of Endocrinology, LLC «Rays of Health», Moscow, Russian Federation

³ Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russian Federation

Objective: To evaluate the relationship between the *in silico* and *in vivo* antidiabetic and antiatherosclerotic properties of novel dihydropyridine and thienopyridine derivatives using an experimental model of combined dietary loading followed by dexamethasone administration.

Methods: Substances synthesized at the Research Laboratory "ChemEx" of Vladimir Dahl Lugansk State University were subjected to virtual bioscreening, which made it possible to identify several lead compounds: AZ-383, AZ-023, TD-0331, and mar-014. The experiment was performed on 56 mature male Wistar rats. The control group consisted of rats in which metabolic disorders were modeled by dietary and dexamethasone loading. In four experimental groups, after modeling the disorders, the novel compounds were administered intragastrically for 14 days at a dose of 1.5 mg/kg: AZ-383 in experimental group No. 1, AZ-023 in experimental group No. 2, TD-0331 in experimental group No. 3, and mar-014 in experimental group No. 4. Animals in the comparison groups received metformin, atorvastatin, and imunofan. When the animals were removed from the experiment, blood glucose, total cholesterol, and triglyceride levels were determined.

Results: High-fat and high-carbohydrate loading, followed by dexamethasone administration, led to the development of carbohydrate and lipid metabolic disorders, with blood glucose 9.8 ± 0.9 mmol/L, total cholesterol 3.0 ± 0.4 mmol/L, and triglycerides 2.4 ± 0.7 mmol/L. In all experimental groups treated with the novel compounds, blood glucose, total cholesterol, and triglyceride levels did not differ statistically from the corresponding parameters in the intact group of animals.

Conclusion: The novel cyanothioacetamide derivatives studied in the experiment, designated AZ-383, AZ-023, TD-0331, and mar-014, exhibit antidiabetic and antiatherosclerotic activity, as evidenced by reductions in glycemia and total blood cholesterol and triglyceride concentrations in a model of metabolic disorders induced by combined dietary loading followed by dexamethasone administration.

Keywords: Dihydropyridine, thienopyridine, cyanothioacetamide, novel derivatives, antidiabetic properties, antiatherosclerotic activity, combined dietary loading, dexamethasone loading.

For citation: Bibik EYu, Ketova ES, Krivokolysko SG. Vzaimosvyaz' vyvaylenykh *in silico* i *in vivo* protivodiabeticheskikh i antiateroskleroticheskikh svoystv novykh proizvodnykh digidropiridina i tienopiridina [Relationship between the *in silico* and *in vivo* antidiabetic and antiatherosclerotic properties of novel dihydropyridine and thienopyridine derivatives]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(2):480-90. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-2-480-490>

ВВЕДЕНИЕ

Масштабы распространённости сахарного диабета II типа (СД II) в современном мире трудно переоценить. Число людей с нарушениями углеводного обмена увеличивается с каждым годом, что является серьёзной не только медицинской, но и социальной проблемой [1]. СД II связан с развитием множества макро- и микрососудистых осложнений, в том числе инвалидизирующего характера, которые значительно ухудшают качество жизни людей. Диабетическая нефропатия относится к серьёзным микрососудистым осложнениям СД II, возникающим при гипергликемии и избыточной секреции цитокинов [2].

В происхождении диабетической полинейропатии основная роль отводится фактору некроза опухолей (TNF α), обладающему провоспалительным действием, участвующему в регуляции обмена углеводов и липидов, являющемуся митогенным фактором при апоптозе адипоцитов. Кроме того, TNF α стимулирует секрецию лептина, регулирует функции митохондрий и экспрессию генов, индуцирует инсулинорезистентность в жировой и мышечной тканях, ингибирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [3, 4].

Рассматривая макрососудистые осложнения СД II, к которым относятся инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, особое внимание нужно уделить эндотелиальной дисфункции. Патогенетическими механизмами её возникновения являются факторы воспаления и тромбообразования, а также структурно-функциональные изменения сосудистой стенки [2].

Даже невыраженное повышение уровня гликированного гемоглобина относительно референсных значений ассоциировано с повышением концентраций таких эндотелиальных маркёров, как эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда. Эндотелиальная дисфункции, повышение продукции вазоконстрикторных и протромбогенных медиаторов являются одним из основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования диабетической нефропатии [5].

Патогенез СД II тесно связан с ожирением. У пациентов с СД II выявляются нарушения способности к дифференцировке стволовых клеток жировой ткани как в адипогенном, так и остеогенном направлениях [6]. Учёные высказывают предположение, что подавление адипогенеза может быть результатом активации остеогенеза стволовыми клетками при СД II, однако этот вопрос также остаётся противоречивым [7].

Как сказано выше, неотъемлемой частью патогенеза СД II является наличие инсулинорезистентности периферических тка-

INTRODUCTION

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the modern world is difficult to overstate. The number of people with disorders of carbohydrate metabolism increases every year, which represents a serious problem not only medically but also socially [1]. T2DM is associated with the development of numerous macro- and microvascular complications, including disabling complications, which significantly impair patients' quality of life. Diabetic nephropathy is one of the serious microvascular complications of T2DM that develops in the presence of hyperglycemia and excessive cytokine secretion [2].

In the development of diabetic polyneuropathy, the principal role is attributed to tumor necrosis factor alpha (TNF α), which has proinflammatory activity, participates in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, and acts as a mitogenic factor in adipocyte apoptosis. In addition, TNF α stimulates leptin secretion, regulates mitochondrial function and gene expression, induces insulin resistance in adipose and muscle tissues, and inhibits insulin secretion by pancreatic β -cells [3, 4].

When considering the macrovascular complications of T2DM, which include myocardial infarction, heart failure, and acute cerebrovascular accidents, special attention should be paid to endothelial dysfunction. The pathogenetic mechanisms underlying its development include inflammatory and thrombotic factors, as well as structural and functional changes in the vascular wall [2].

Even a mild increase in glycosylated hemoglobin relative to reference values is associated with increased concentrations of endothelial markers such as endothelin-1 and von Willebrand factor. Endothelial dysfunction and increased production of vasoconstrictor and prothrombotic mediators are among the main pathogenetic mechanisms in the development and progression of diabetic nephropathy [5].

The pathogenesis of T2DM is closely associated with obesity. In patients with T2DM, impaired differentiation capacity of adipose tissue stem cells has been identified in both adipogenic and osteogenic directions [6]. Researchers have suggested that suppression of adipogenesis may result from stem cell-mediated activation of osteogenesis in T2DM; however, this issue remains controversial [7].

As noted above, an integral component of the pathogenesis of T2DM is insulin resistance in peripheral tissues, which arises from both post-receptor and receptor defects. With regard to receptor defects in the development of insulin resistance, two caus-

ней, которая возникает в результате как пострецепторных, так и рецепторных дефектов. Касаясь рецепторных дефектов при развитии инсулинорезистентности, отметим две причины: мутация в гене рецептора инсулина и наличие аутоантител к рецепторам инсулина [1].

В тесной связи с СД II можно рассматривать атеросклероз, распространённость которого имеет прогрессирующий характер, а последствия представляют опасность в плане увеличения сердечно-сосудистой смертности [8].

Ведущая роль в атерогенезе отводится окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и развивающемуся воспалительному процессу. По данным учёных, одним из ведущих звеньев патогенеза, связывающих ожирение, СД II и атеросклероз, является инсулинорезистентность. В условиях инсулинорезистентности, сопровождающей избыточную массу тела и СД II, происходит повреждение эндотелия вследствие гипергликемии, хронического воспаления и дислипидемии, что способствует активации окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [9].

Нужно отметить, что и адипоциты, и макрофаги являются источниками цитокинов, которые способствуют усилению инсулинорезистентности периферических тканей, могут индуцировать высвобождение глюкозы в печени и распад гликогена, а также ингибировать NO-синтазу, вследствие чего снижается концентрация оксида азота в стенках сосудов, что способствует прогрессированию атеросклероза [10].

Вышеописанные патогенетические связи подтверждают мультифакториальное происхождение и многокомпонентный патогенез СД II, атеросклероза и ожирения, а также их тесную связь между собой, что требует поиска оптимальной фармакологической коррекции, которая будет положительно влиять на углеводный, липидный обмен и иммунологические факторы, обладать высоким профилем безопасности. На данный момент в практике современных врачей существует большой спектр фармакокорректоров гипергликемии и дислипидемии. Однако, лекарственные средства обладают рядом нежелательных реакций, а также не имеют возможности покрыть все патогенетические звенья развития метаболического синдрома [11]. Учитывая тенденцию к увеличению доли людей пожилого возраста среди населения, массовому распространению среди пациентов СД II, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии, а также высокий риск полипрагмазии при назначении терапии, актуальным видится поиск новых лекарственных препаратов, обладающих одновременно положительным влиянием на углеводный и липидный обмен, имеющих иммуномодулирующие свойства, а также способность к гепатопротекции на фоне высокого профиля безопасности.

В данном направлении научный интерес представляют новые соединения из ряда производных цианотиоацетамида. Имеются публикации, согласно которым дериваты тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных цианотиоацетамида, обнаруживают определённую противовоспалительную, анальгетическую активность [12, 13], проявляют антидепрессантные и аналептические свойства [14]. Также есть публикации, в которых описаны гепатопротекторные, гипогликемические и гиполлипидемические эффекты новых производных цианотиоацетамида [15].

Цель исследования

Оценка взаимосвязи выявленных *in silico* и *in vivo* противодиабетических и антиатеросклеротических свойств новых производных дигидропиридина и тиенопиридина на модели комбинир-

es should be noted: mutation in the insulin receptor gene and the presence of autoantibodies to insulin receptors [1].

Atherosclerosis may be considered in close association with T2DM; its prevalence is progressively increasing, and its consequences pose a risk in terms of increased cardiovascular mortality [8].

A leading role in atherogenesis is attributed to oxidative stress, endothelial dysfunction, and the developing inflammatory process. According to researchers, one of the key pathogenetic links connecting obesity, T2DM, and atherosclerosis is insulin resistance. Under conditions of insulin resistance associated with excess body weight and T2DM, endothelial damage results from hyperglycemia, chronic inflammation, and dyslipidemia, thereby contributing to oxidative stress and endothelial dysfunction [9].

It should be noted that both adipocytes and macrophages are sources of cytokines that contribute to increased insulin resistance of peripheral tissues, may induce glucose release in the liver and glycogen breakdown, and may also inhibit NO synthase, resulting in a decreased concentration of nitric oxide in the vascular walls, which promotes the progression of atherosclerosis [10].

The pathogenetic relationships described above confirm the multifactorial origin and multicomponent pathogenesis of T2DM, atherosclerosis, and obesity, as well as their close interrelationship. This necessitates the search for an optimal pharmacological correction that positively affects carbohydrate and lipid metabolism and immunological factors, while maintaining a high safety profile.

At present, modern medical practice has a wide range of pharmacological agents to correct hyperglycemia and dyslipidemia. However, medicinal products are associated with a number of adverse reactions and are unable to cover all pathogenetic links in the development of metabolic syndrome [11]. Taking into account the trend toward an increasing proportion of elderly people in the population, the widespread prevalence of T2DM, obesity, cardiovascular diseases, and hyperlipidemia among patients, as well as the high risk of polypharmacy when prescribing therapy, the search for new medicinal agents appears relevant. Such agents should simultaneously exert positive effects on carbohydrate and lipid metabolism, possess immunotropic properties, and have hepatoprotective potential, all against the background of a high safety profile.

In this regard, novel compounds in the cyanothioacetamide class are of scientific interest. There are publications indicating that derivatives of tetrahydropyridones and hexahydroquinolines, which are cyanothioacetamide derivatives, exhibit certain anti-inflammatory and analgesic activity [12, 13] and demonstrate antidepressant and analeptic properties [14]. There are also publications describing the hepatoprotective, hypoglycemic, and hypolipidemic effects of novel cyanothioacetamide derivatives [15].

PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate the relationship between the *in silico* and *in vivo* antidiabetic and antiatherosclerotic properties of novel dihydropyridine and thienopyridine derivatives using an experimental model of combined dietary loading followed by dexamethasone administration.

METHODS

At the Research Laboratory "ChemEx" of Vladimir Dahl Leningrad State University, we synthesized more than 13,000 novel

рованной пищевой и последующей дексаметазоновой нагрузок в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля нами было синтезировано более 13000 новых гетероциклических соединений из ряда производных цианотиоацетамида.

Вновь синтезированные вещества были подвергнуты виртуальному биоскринингу с помощью онлайн-сервиса Swiss Target Prediction и сервиса Pass Online на Way2Drug Predictive Service, что позволило выделить несколько лидеров: соединения с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-023, TD-0331 и mar-014, которые предположительно, учитывая определённую *in silico* тропность к биомишеням, обладают противодиабетическими и антиатеросклеротическими эффектами.

Экспериментальное исследование было выполнено на 56 половозрелых крысах-самцах Wistar на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Было сформировано 7 групп по 8 животных в каждой. Распределение на группы производилось рандомным образом с использованием «метода конвертов».

Интактная группа – крысы получали стандартный суточный рацион и воду в свободном доступе. Контрольная группа – крысы данной группы в дополнение к суточному рациону получали избыточное количество пальмового масла из расчёта 30 г/кг массы тела крыс в течение 8 недель, а питьевая вода была заменена на 20% раствор фруктозы для формирования комплекса нарушений, затем им внутрибрюшинно вводился дексаметазон 0,125 мг/кг ежедневно на протяжении 13 дней.

Далее были сформированы 4 опытные группы, всем животным которых изначально были смоделированы метаболические нарушения путём длительной высокожировой и высокоуглеводной нагрузок (в течение 8 недель в дополнение к суточному рациону избыток пальмового масла из расчёта 30 г/кг массы тела крыс + питьевая вода была заменена на 20% раствор фруктозы) и последующего внутрибрюшинного введения дексаметазона (0,125 мг/кг ежедневно на протяжении 13 дней). В качестве фармакокоррекции внутрижелудочно в течение 14 дней применялось новое соединение из числа производных цианотиоацетамида в дозировке 1,5 мг/кг с шифром AZ-383 (опытная группа № 1), с шифром AZ-023 (опытная группа № 2), с шифром TD-0331 (опытная группа № 3), с шифром mar-014 (опытная группа № 4). Структурные формулы соединений представлены на рис.

Группа сравнения была представлена животными, которым после моделирования метаболических нарушений с помощью высококалорийной и глюкокортикоидной нагрузок в качестве фармакокоррекции внутрижелудочно в течение 14 дней вводился метформин (300 мг/кг массы тела) и аторвастатин (200 мкг/кг массы тела), а также внутримышечно вводился препарат имунофан на физиологическом растворе один раз в день по 0,7 мкг/кг по схеме: на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 9-е сутки.

Ежедневно в течение всего эксперимента за подопытными животными проводилось наблюдение поведенческой активности, аппетита, жажды, еженедельно осуществлялось взвешивание крыс.

Животные контрольной группы выводились из эксперимента по окончании моделирования нарушений. Вывод животных опытных групп и группы сравнения был произведён по окончании пери-

heterocyclic compounds from the group of cyanothioacetamide derivatives.

The newly synthesized substances were subjected to virtual bioscreening using the online Swiss Target Prediction service and the PASS Online service on the Way2Drug Predictive Service platform. This made it possible to identify several lead compounds with the laboratory codes AZ-383, AZ-023, TD-0331, and mar-014, which, given their predicted *in silico* tropism for specific biological targets, may possess antidiabetic and antiatherosclerotic effects.

The experimental study was performed on 56 mature male Wistar rats at the Research Institute of Experimental Biology and Medicine of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. Seven groups were formed, with eight animals in each group. The animals were randomly assigned to groups using the envelope method.

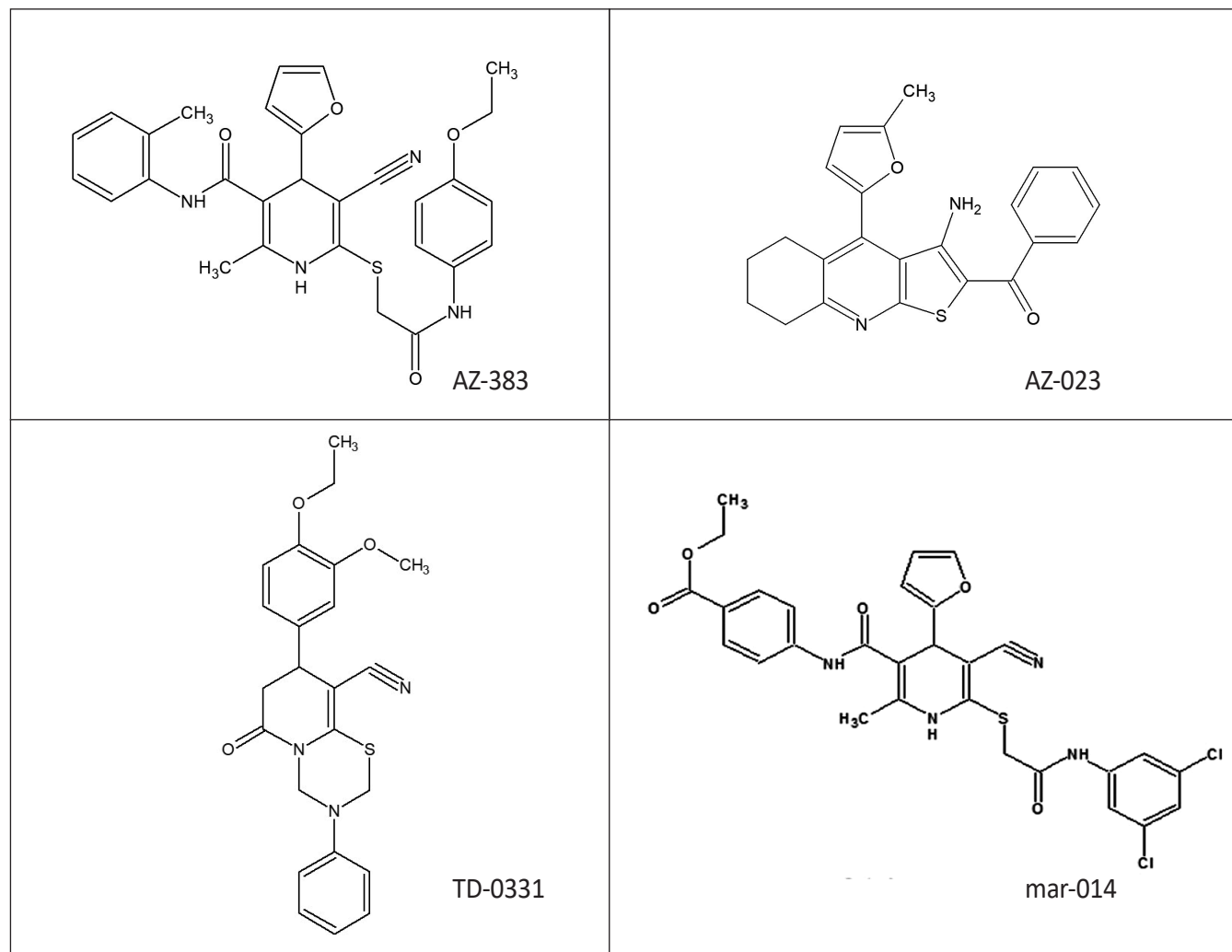
The intact group consisted of rats that received a standard daily diet and had free access to water. The control group consisted of rats that, in addition to the daily diet, received an excessive amount of palm oil at a dose of 30 g/kg of rat body weight for 8 weeks, while drinking water was replaced with a 20% fructose solution to induce a complex of metabolic disorders. Subsequently, dexamethasone was administered intraperitoneally at a dose of 0.125 mg/kg daily for 13 days.

Four experimental groups were then formed. In all animals of these groups, metabolic disorders were initially modeled by prolonged high-fat and high-carbohydrate loading: for 8 weeks, in addition to the daily diet, the animals received an excess amount of palm oil at a dose of 30 g/kg of rat body weight, and drinking water was replaced with a 20% fructose solution. This was followed by intraperitoneal administration of dexamethasone at 0.125 mg/kg daily for 13 days. As pharmacological correction, a novel compound from the group of cyanothioacetamide derivatives was administered intragastrically for 14 days at a dose of 1.5 mg/kg: AZ-383 in experimental group No. 1, AZ-023 in experimental group No. 2, TD-0331 in experimental group No. 3, and mar-014 in experimental group No. 4. The structural formulas of the compounds are shown in Fig.

The comparison group consisted of animals that, after modeling metabolic disorders using high-calorie and glucocorticoid loading, received pharmacological correction for 14 days. Metformin was administered intragastrically at a dose of 300 mg/kg of body weight, atorvastatin at a dose of 200 µg/kg of body weight, and imunofan in physiological saline was administered intramuscularly once daily at a dose of 0.7 µg/kg according to the following schedule: on days 1, 3, 5, 7, and 9. Throughout the experiment, the experimental animals were monitored daily for behavioral activity, appetite, and thirst; and the rats were weighed weekly.

Animals in the control group were removed from the experiment after completion of the modeling of metabolic disorders. Animals in the experimental groups and the comparison group were removed from the experiment after completion of the pharmacological correction period. The rats were removed from the experiment by overdose of inhalation anesthesia with isoflurane using a veterinary anesthesia station equipped with a TEC-3 vaporizer. Blood samples were collected for subsequent biochemical analysis. The following parameters were assessed: glucose, total cholesterol, and triglycerides.

Ethical statement. The experimental design was reviewed and approved at a meeting of the Ethics Committee of N.N. Bur-



ода фармакологической коррекции. Вывод крыс из эксперимента производился путём передозировки ингаляционным наркозом изофлураном с помощью ветеринарной наркозной станции с испарителем TEC-3. Осуществлялся забор крови для последующего биохимического анализа. Исследованию подлежали следующие показатели: глюкоза, общий холестерин, триглицериды.

Этическое заявление. Дизайн эксперимента был рассмотрен и одобрен на заседании Этического комитета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (протокол № 5 от 18.10.2022 г.).

Статистический анализ. Проверка полученных данных на нормальность распределения осуществлялась методом Шапиро-Уилка. Некоторые данные не соответствовали критериям нормального распределения, поэтому статистический анализ осуществлён по непараметрическим методам. Данные были представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Множественные сравнения между группами проведены по критерию Краскела-Уоллиса. Парные сравнения с интактной группой проводились по критерию Данна. Уровень статистической значимости согласно поправке Бонферрони был установлен на уровне $\alpha=0,007$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Высокожировая и высокоуглеводная нагрузки в течение 8 недель, а также последующее введение дексаметазона приво-

Рис. Структурные формулы изучаемых соединений из числа новых производных цианотиаоацетамида

Fig. Structural formulas of the studied compounds from the group of novel cyanothiaoacetamide derivatives

denko Voronezh State Medical University (Protocol No. 5 dated October 18, 2022).

Statistical analysis. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of data distribution. Some data did not meet the criteria for normal distribution; therefore, statistical analysis was performed using nonparametric methods. Data were presented as the median and interquartile range (Me [Q1; Q3]). Multiple comparisons between groups were performed using the Kruskal-Wallis test. Pairwise comparisons with the intact group were performed using Dunn's test. The level of statistical significance, according to the Bonferroni correction, was set at $\alpha=0.007$.

RESULTS

High-fat and high-carbohydrate loading for 8 weeks, followed by dexamethasone administration, led to the development of carbohydrate and lipid metabolic disorders in control-group rats. Thus, the cholesterol level increased by 67%, and the triglyceride concentration by 118% relative to the intact group. In addition, hyperglycemia developed, induced by combined dietary

Таблица Результаты биохимического анализа крови подопытных животных, Ме [Q1; Q3]**Table** Results of biochemical blood analysis in experimental animals, Me [Q1; Q3]

Группа Group	Показатель Parameter		
	Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L
Интактная Intact	1.8 [1.5; 2.1]	1.1 [0.8; 1.4]	5.2 [4.8; 5.8]
Контрольная Control	3.0 [2.1; 3.4] $p_1 < 0.001$	2.4 [1.7; 3.3] $p_1 = 0.001$	9.8 [8.3; 10.8] $p_1 < 0.001$
Опытная № 1 (AZ-383) Experimental group No. 1 (AZ-383)	1.9 [1.4; 2.3] $p_1 > 0.05$	1.4 [0.9; 2.2] $p_1 > 0.05$	6.1 [5.4; 6.7] $p_1 > 0.05$
Опытная № 2 (AZ-023) Experimental group No. 2 (AZ-023)	1.9 [1.6; 2.4] $p_1 > 0.05$	1.2 [0.8; 1.6] $p_1 > 0.05$	5.7 [5.2; 6.4] $p_1 > 0.05$
Опытная № 3 (TD-0331) Experimental group No. 3 (TD-0331)	2.0 [1.7; 2.5] $p_1 > 0.05$	1.1 [0.7; 1.6] $p_1 > 0.05$	5.7 [4.9; 6.2] $p_1 > 0.05$
Опытная № 4 (mar-014) Experimental group No. 4 (mar-014)	2.0 [1.8; 2.5] $p_1 > 0.05$	1.1 [0.7; 1.6] $p_1 > 0.05$	6.0 [5.5; 6.4] $p_1 > 0.05$
Группа сравнения (метформин, аторвастатин, имунофан) Comparison group (metformin, atorvastatin, imunofan)	1.9 [1.6; 2.2] $p_1 > 0.05$	1.0 [0.6; 1.5] $p_1 > 0.05$	5.9 [5.0; 7.1] $p_1 > 0.05$
p (df=6)	<0.001	=0.001	<0.001

Примечание: p – статистическая значимость различий при множественном сравнении групп (по критерию Краскела-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с интактной группой (по критерию Данна; согласно поправке Бонферрони $\alpha=0.007$)

Note: p indicates the statistical significance of differences in multiple comparisons between groups using the Kruskal-Wallis test; p_1 indicates the statistical significance of differences in parameters compared with the intact group using Dunn's test; according to the Bonferroni correction, $\alpha=0.007$

дили к развитию нарушений углеводного и липидного обмена у крыс контрольной группы. Так, уровень холестерина увеличился на 67%, концентрация триглицеридов возросла на 118% относительно животных интактной группы. Кроме того, развивалась гипергликемия, индуцированная комбинированной пищевой и последующей глюкокортикоидной нагрузками. Глюкоза крови возросла на 88% относительно аналогичного показателя интактных крыс (табл.).

Как видно из таблицы, фармакологическая коррекция смоделированных нарушений при помощи новых производных цианотиоацетамида приводила к нормализации показателей липидного обмена и гликемии. Во всех опытных группах, где применялись новые соединения, глюкоза, общий холестерин и триглицериды крови достигли значений, статистически не отличающихся от аналогичных показателей интактной группы животных. В группе сравнения, где для фармакологической коррекции смоделированных нарушений использовались метформин, аторвастатин и имунофан, происходило снижение уровня гликемии, а также уменьшение концентрации общего холестерина и триглицеридов крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие противодиабетических и антиатеросклеротических свойств изучаемых в эксперименте новых производных цианотиоацетамида можно обосновать обнаруженными у них при исследованиях *in silico* предположительными биомишенями.

Полученные путём биоскрининга данные определили для соединения из ряда производных 1,4-дигидропиридинов с шифром AZ-383 (5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-4-(2-фурил)-2-метил-N-(2-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид) следующие предполагаемые биомишени: орексиновые рецепторы I, II типов; рецепторы жёлчных кислот, связанные

and glucocorticoid loading. Blood glucose increased by 88% relative to the corresponding value in intact rats (Table).

As shown in the Table, pharmacological correction of the modeled disorders with novel cyanothioacetamide derivatives led to normalization of lipid metabolism parameters and glycemia. In all experimental groups that received the novel compounds, blood glucose, total cholesterol, and triglyceride levels did not differ statistically from the corresponding parameters in the intact group of animals. In the comparison group, in which metformin, atorvastatin, and imunofan were used to pharmacologically correct the modeled disorders, a decrease in glycemia was observed, along with reductions in total blood cholesterol and triglyceride concentrations.

DISCUSSION

The antidiabetic and antiatherosclerotic properties of the novel cyanothioacetamide derivatives studied in the experiment may be explained by the putative biological targets identified for these compounds in *in silico* studies.

The data obtained by bioscreening identified the following putative biological targets for the compound from the group of 1,4-dihydropyridine derivatives with the laboratory code AZ-383 (5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide): orexin receptors types 1 and 2; G protein-coupled bile acid receptor type 1; glycogen synthase kinase 3; nicotinamide phosphoribosyltransferase; and adenosine receptors of the A1, A2a, and A2b types. These targets are of interest with regard to the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, as well as the ability to exert hepatoprotective activity.

The orexin system is an important target for the correction and prevention of obesity, peripheral tissue insulin resistance,

с G-белком I типа; киназа-3 гликогенсинтазы, никотинамидфосфорибозилтрансфераза, аденозиновые рецепторы типов A1, A2a, A2b, которые представляют интерес в отношении регуляции углеводного и липидного обмена, а также способности проявлять гепатопротекторную активность.

Орексиновая система является важной мишенью для коррекции и профилактики развития ожирения, инсулинорезистентности периферических тканей, СД II [16]. Жёлчные кислоты являются регуляторами экспрессии генов, участвующих в метаболизме первичных жёлчных кислот, холестерина и триглицеридов в гепатоцитах и плазме [17]. Одной из функций киназа-3 гликогенсинтазы (GSK-3) является регуляция синтеза гликогена и обмена глюкозы [18]. Никотинамидфосфорибозилтрансфераза обладает противодиабетической активностью, а подавление её концентрации при ожирении приводит к снижению уровня НАД(+) и активности сиртуина 1, участвующего в развитии инсулинорезистентности [19]. Стимулирование аденозиновых рецепторов A1, A2a, A2b повышает уровень антиоксидантной защиты, способствует цитопротекторному действию на различные органы и ткани, в том числе печени [20].

Конденсированный тиенопиридин из ряда новых производных цианотиоацетамида с лабораторным шифром AZ-023 ([3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone), согласно данным молекулярного докинга, имеет предположительную тропность к рецепторам PPAR-γ, PPAR-α, PPAR-δ, андростановым рецепторам, рецепторам GPR40, связанным с G-белком, гепатоцитарному ядерному фактору 4α.

Рецепторы PPAR-γ играют важную роль в адипогенезе и иммунном ответе, а также в липидном и углеводном обмене [21]. Андростановые рецепторы (CAR) относятся к ядерным рецепторам и являются регуляторами глюконеогенеза, метаболизма жирных кислот, билирубина и жёлчных кислот [22]. GPR40 опосредуют глюкозозависимое усиление секреции инсулина, в связи с чем привлекают внимание учёных, как потенциальная терапевтическая цель при СД II [23]. Гепатоцитарный ядерный фактор 4α (HNF4α) является одним из главных регуляторов развития и функционирования β-клеток поджелудочной железы, а мутации в его гене относятся к моногенным причинам сахарного диабета MODY1 [24].

Соединение с лабораторным шифром TD-0331 при изучении *in silico* показало свою тропность к рецепторам PPAR-γ, PPAR-α, PPAR-δ, 2-еноил-КоА-гидратазе, андростановым рецепторам, гепатоцитарному ядерному фактору 4α, рецепторам GPR40, связанным с G-белком, белку-переносчику эфиров холестерина (CETP), рецепторам фарнезоида X, киназа-3 гликогенсинтазе, что обуславливает его метаболические свойства, положительное воздействие на углеводный и липидный обмен.

2-еноил-КоА-гидратаза относится к ферментам, участвующим в β-окислении очень длинноцепочечных и α-метил-разветвлённых жирных кислот, а также в синтезе жёлчных кислот [25]. Ингибирование CETP повышает уровень холестерина ЛПВП и потенциально может быть использовано для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Имеются результаты исследований *in vivo*, согласно которым агонисты рецепторов фарнезоида X способствуют снижению уровня глюкозы и холестерина крови, что говорит о его влиянии на метаболические процессы [27].

Согласно данным проведённого докинга, соединение с лабораторным шифром mar-014 ((ethyl 4-([5-cyano-6-([2-([3,5-dichlorophenyl) amino]-2-oxoethyl)thio]-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbonyl)amino)benzoate) проявило предположительную тропность к следующим биомишеням: печёночным

и T2DM [16]. Bile acids are regulators of the expression of genes involved in the metabolism of primary bile acids, cholesterol, and triglycerides in hepatocytes and plasma [17]. One of the functions of glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) is the regulation of glycogen synthesis and glucose metabolism [18]. Nicotinamide phosphoribosyltransferase has antidiabetic activity, whereas its suppression in obesity leads to decreased NAD(+) levels and reduced activity of sirtuin 1, which is involved in the development of insulin resistance [19]. Stimulation of adenosine receptors A1, A2a, and A2b increases antioxidant protection and contributes to a cytoprotective effect in various organs and tissues, including the liver [20].

The condensed thienopyridine from the group of novel cyanothioacetamide derivatives with the laboratory code AZ-023 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-ylmethanone), according to molecular docking data, has putative tropism to PPAR-γ, PPAR-α, and PPAR-δ receptors, constitutive androstane receptors, G protein-coupled GPR40 receptors, and hepatocyte nuclear factor 4α.

PPAR-γ receptors play important roles in adipogenesis, the immune response, and lipid and carbohydrate metabolism [21]. Constitutive androstane receptors (CARs) belong to the nuclear receptor family and regulate gluconeogenesis and the metabolism of fatty acids, bilirubin, and bile acids [22]. GPR40 receptors mediate glucose-dependent enhancement of insulin secretion and therefore attract researchers' attention as potential therapeutic targets in T2DM [23]. Hepatocyte nuclear factor 4α (HNF4α) is one of the main regulators of pancreatic β-cell development and function, and mutations in its gene are among the monogenic causes of MODY1 diabetes [24].

In the *in silico* study, the compound with the laboratory code TD-0331 demonstrated tropism to PPAR-γ, PPAR-α, and PPAR-δ receptors, 2-enoyl-CoA hydratase, constitutive androstane receptors, hepatocyte nuclear factor 4α, G protein-coupled GPR40 receptors, cholesteryl ester transfer protein (CETP), farnesoid X receptors, and glycogen synthase kinase 3. This accounts for its metabolic properties and its positive effect on carbohydrate and lipid metabolism.

2-Enoyl-CoA hydratase belongs to the enzymes involved in the β-oxidation of very-long-chain and α-methyl-branched fatty acids, as well as in bile acid synthesis [25]. Inhibition of CETP increases HDL cholesterol levels and may be used to treat cardiovascular diseases [26]. *In vivo* studies indicate that farnesoid X receptor agonists reduce blood glucose and cholesterol levels, suggesting their influence on metabolic processes [27].

According to the docking data, the compound with the laboratory code mar-014 (ethyl 4-([5-cyano-6-([2-([3,5-dichlorophenyl) amino]-2-oxoethyl)thio]-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbonyl)amino)benzoate) showed putative tropism to the following biological targets: liver X receptors (LXRs), mitochondrial aspartate/glutamate carriers, 2-enoyl-CoA hydratase, G protein-coupled GPR40 receptors, cholesteryl ester transfer protein (CETP), protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), and insulin-degrading metalloprotease enzyme (IDE).

Studies demonstrate that liver X receptor (LXR) agonists influence reverse cholesterol transport and modulate the immune system, leading to reduced atherosclerotic lesions in *in vivo* experiments [28]. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) is involved in regulating the insulin signaling pathway and is a target for developing inhibitors to treat T2DM and obesity [29]. The insulin-degrading metalloprotease enzyme (IDE) modulates blood

X-рецепторам (LXR), митохондриальным переносчикам аспартата/глутамата, 2-еноил-КоА-гидратазе, рецепторам GPR40, связанным с G-белком, белку-переносчику эфиров холестерина (CETP), протеиновой тирозинфосфатазе 1B (PTP1B), ферменту металлопротеазе, расщепляющему инсулин (IDE).

Исследования демонстрируют, что агонисты печёночных X-рецепторов (LXR) влияют на обратный транспорт холестерина и имеют способность к модуляции иммунной системы, что приводит к уменьшению атеросклеротических поражений в экспериментах *in vivo* [28]. Протеиновая тирозинфосфатаза 1B (PTP1B) участвует в регуляции сигнального пути инсулина и представляет собой мишень для разработки ингибиторов при лечении СД II и ожирения [29]. Фермент металлопротеаза, расщепляющий инсулин (IDE), модулирует уровень глюкозы в крови [30]. Посредством прогнозируемого воздействия соединения mar-014 на митохондриальные переносчики аспартата/глутамата, 2-еноил-КоА-гидратазу, рецепторы GPR40, связанные с G-белком, белок-переносчик эфиров холестерина (CETP) объясняется его вероятная противодиабетическая и антиатеросклеротическая активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что изучаемые в эксперименте новые производные цианотиоацетамида с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-023, TD-0331 и mar-014 проявляют противодиабетическую и антиатеросклеротическую активность, которые заключаются в снижении гликемии и уменьшении концентрации общего холестерина и триглицеридов крови при моделировании метаболических нарушений с помощью комбинированной пищевой нагрузки и последующего введения дексаметазона, что можно обосновать предположительными биомишенями, определёнными для соединений путём исследования *in silico*.

glucose levels [30]. The probable antidiabetic and antiatherosclerotic activity of mar-014 may be explained by its predicted effects on mitochondrial aspartate/glutamate carriers, 2-enoyl-CoA hydratase, G protein-coupled GPR40 receptors, and cholesteryl ester transfer protein (CETP).

CONCLUSION

It was established that the novel cyanothioacetamide derivatives studied in the experiment, with the laboratory codes AZ-383, AZ-023, TD-0331, and mar-014, exhibit antidiabetic and antiatherosclerotic activity. These effects are manifested as reductions in glycemia and total blood cholesterol and triglyceride concentrations in a model of metabolic disorders induced by combined dietary loading followed by dexamethasone administration. This activity may be explained by the putative biological targets identified for these compounds through *in silico* investigation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеев АБ. Этиопатогенез сахарного диабета 2-го типа. *Международный журнал медицины и психологии*. 2020;3(6):150-5.
2. Белоусова ОН, Сиротина СС, Якунченко ТИ, Жернакова НИ. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа. *Актуальные проблемы медицины*. 2015;31(16):12-9.
3. Chang KC, Pai YW, Lin CH, Lee IT, Chang MH. Glycemic variability's impact on painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Sci Rep*. 2024;14(1):22276. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73472-y>
4. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: Focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(4):589-624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>
5. Резникова ЕА, Гордеева МА, Бабаева АР. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):65-72. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-65-72>
6. Ge Q, Zhang H, Hou J, Wan L, Cheng W, Wang X, et al. VEGF secreted by mesenchymal stem cells mediates the differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells via paracrine mechanisms. *Mol Med Rep*. 2017;35(9):1154-64. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8059>
7. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018;14(6):491-509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>

REFERENCES

1. Evseev AB. Etiopatogenez sakharnogo diabeta 2-go tipa [Etiopathogenesis of type 2 diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsiny i psikhologii*. 2020;3(6):150-5.
2. Belousova ON, Sirotnina SS, Yakunchenko TI, Zhernakova NI. Molekulyarnye i geneticheskie mekhanizmy patogeneza sakharnogo diabeta 2 tipa [Molecular and genetic mechanisms of pathogenesis of type 2 diabetes mellitus]. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2015;31(16):12-9.
3. Chang KC, Pai YW, Lin CH, Lee IT, Chang MH. Glycemic variability's impact on painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Sci Rep*. 2024;14(1):22276. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73472-y>
4. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: Focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(4):589-624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>
5. Reznikova EA, Gordееva MA, Babaeva AR. Rol' disfunktsii endoteliya v patogeneze diabeticheskoy nefropatii u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa [The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2021;2(4):65-72. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-65-72>
6. Ge Q, Zhang H, Hou J, Wan L, Cheng W, Wang X, et al. VEGF secreted by mesenchymal stem cells mediates the differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells via paracrine mechanisms. *Mol Med Rep*. 2017;35(9):1154-64. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8059>
7. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018;14(6):491-509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>

8. Ильина КС, Полозова ПР. Этиология и патогенез атеросклероза, провоспалительные изменения, инсулинорезистентность. *StudNet*. 2022;5(5):4254-66.
9. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(3):3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
10. Лавренова ЕА, Драпкина ОМ. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):48-55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>
11. Чазова ИЕ, Шестакова МВ, Жернакова ЮВ. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом. *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;2:6-61.
12. Osolodkin DI, Kozlovskaya LI, Dueva EV. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(9):869-74.
13. Бибик ЕЮ, Ярошевская ОГ, Девдера АВ. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазины. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):16-9.
14. Bibik EYu, Saphonova AA, Yeryomin AV. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-b] [1,3,5] tiadiazine derivatives. *Res Result Pharmacol Clin Pharmacol*. 2017;3(4):20-5.
15. Тильченко ДА, Бибик ЕЮ, Фролов КА, Доценко ВВ, Кривоколыско СГ, Батищева ГА, и др. Сравнительная характеристика влияния нового производного пиридина на течение сахарного диабета в четырёх экспериментальных моделях. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;9:1-12.
16. Морина ИЮ, Михайлова ЕВ, Романова ИВ, Деркач КВ, Шпаков АО. Орексин-А и его рецепторы в гипоталамусе мышей с диета-индуцированным и меланокортиновым ожирением. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(4):481-91. <https://doi.org/10.1134/S0869813919040046>
17. Fu Q. Sex differences in sympathetic activity in obesity and its related hypertension. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1454(1):31-41. <https://doi.org/10.1111/nyas.14095>
18. Бурда ЮЕ, Надеждин СВ, Зубарева ЕВ, Покровский МВ, Бурда СЮ, Ширина МС. Тест-система для оценки активности ингибиторов GSK-3 в качестве антигипоксантов и индукторов дифференцировки эндотелиальных предшественников in vitro. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;1:29-32.
19. Ахвердян ЮР, Заводовский БВ, Полякова ЮВ. Уровень никотинамид-фосфорибозилтрансферазы в сыворотке крови пациентов с остеоартрозом и его роль в развитии ревматических заболеваний. *Инновационная наука*. 2016;2-5(14):97-9.
20. Музыко ЕА, Перфилова ВН. Роль аденозиновых рецепторов подтипа А2А в воспалении. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2022;2:5-11.
21. Qiu Y, Gan M, Wang X, Liao T, Chen Q, Lei Y, et al. The global perspective on peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in ectopic fat deposition: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023;253(Pt5):127042. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127042>
22. Hao R, Su S, Wan Y, Shen F, Niu B, Coslo DM, et al. Bioinformatic analysis of microRNA networks following the activation of the constitutive androstane receptor (CAR) in mouse liver. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859(9):1228-37. <https://doi.org/10.1016/j.bbarm.2016.04.002>
23. Lu J, Byrne N, Wang J, Bricogne G, Brown FK, Chobanian HR, et al. Structural basis for the cooperative allosteric activation of the free fatty acid receptor GPR40. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(7):570-7. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3417>
24. Han EH, Singh P, Lee IK, Urrutia R, Chi YI. ErbB3-binding protein 1 (EBP1) represses HNF4 α -mediated transcription and insulin secretion in pancreatic β -cells. *J Biol Chem*. 2019;294(38):13983-94. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009558>
25. Guo W, Weng Y, Ma W, Chang C, Gao Y, Huang X, Zhang F. Improving lipid content in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* by the knockdown of the enoyl-CoA hydratase using CRISPR interference. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(10):10923-33. <https://doi.org/10.3390/cimb46100649>
8. Ilyina KS, Polozova PR. Etiologiya i patogenez ateroskleroza, provospalitel'nye izmeneniya, insulinorezistentnost' [Etiology and pathogenesis of atherosclerosis, proinflammatory changes, insulin resistance]. *StudNet*. 2022;5(5):4254-66.
9. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(3):3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
10. Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulinorezistentnost' pri ozhireнии: prichiny i posledstviya [Insulin resistance in obesity: Causes and consequences]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2020;17(1):48-55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>
11. Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV. Evraziyskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu serdechno-sosudistykh zabolevaniy u bol'nykh s diabetom i prediabetom [Eurasian guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes]. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021;2:6-61.
12. Osolodkin DI, Kozlovskaya LI, Dueva EV. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(9):869-74.
13. Bibik EYu, Yaroshevskaya OG, Devdera AV. Poisk sredstv s protivovospalitel'noy aktivnost'yu sredi proizvodnykh tetragidropirido[2,1-b][1,3,5]tiadiazina [Search for agents with anti-inflammatory activity among tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2017;51(8):16-9.
14. Bibik EYu, Saphonova AA, Yeryomin AV. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-b] [1,3,5] tiadiazine derivatives. *Res Result Pharmacol Clin Pharmacol*. 2017;3(4):20-5.
15. Tilchenko DA, Bibik EYu, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG, Batishcheva GA, i dr. Sravnitel'naya kharakteristika vliyaniya novogo proizvodnogo piridina na techenie sakharnogo diabeta v chetyrykh eksperimental'nykh modelyakh [Comparative characteristics of the effect of a new pyridine derivative on the course of diabetes mellitus in four experimental models]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2022;9:1-12.
16. Morina IYu, Mikhaylova EV, Romanova IV, Derkach KV, Shpakov AO. Oreksin-A i ego retseptory v gipotalamuse myshey s dieta-indutsirovannym i melanokortinovym ozhireniem [Orexin-A and its receptors in the hypothalamus of mice with diet-induced and melanocortin obesity]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019;105(4):481-91. <https://doi.org/10.1134/S0869813919040046>
17. Fu Q. Sex differences in sympathetic activity in obesity and its related hypertension. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1454(1):31-41. <https://doi.org/10.1111/nyas.14095>
18. Burda YuE, Nadezhdin SV, Zubareva EV, Pokrovskiy MV, Burda SYu, Shirina MS. Test-sistema dlya otsenki aktivnosti ingibitorov GSK-3 v kachestve antigipoksan-tov i induktorov differentsirovki endotelial'nykh predshestvennikov in vitro [Test system for assessing the activity of GSK-3 inhibitors as antihypoxants and inducers of endothelial progenitor differentiation in vitro]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2016;1:29-32.
19. Akhverdyan YuR, Zavadovskiy BV, Polyakova YuV. Uroven' nikotinamid-fosforiboziltransferazy v syvorotke krovi patsientov s osteoartrrozom i ego rol' v razvitiy revmaticheskikh zabolevaniy [The level of nicotinamide phosphoribosyltransferase in the blood serum of patients with osteoarthritis and its role in the development of rheumatic diseases]. *Innovatsionnaya nauka*. 2016;2-5(14):97-9.
20. Muzyko EA, Perfilova VN. Rol' adenosinovykh retseptorov podtipa A2A v vospal-enii [The role of adenosine receptors of the A2A subtype in inflammation]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2022;2:5-11.
21. Qiu Y, Gan M, Wang X, Liao T, Chen Q, Lei Y, et al. The global perspective on peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in ectopic fat deposition: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023;253(Pt5):127042. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127042>
22. Hao R, Su S, Wan Y, Shen F, Niu B, Coslo DM, et al. Bioinformatic analysis of microRNA networks following the activation of the constitutive androstane receptor (CAR) in mouse liver. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859(9):1228-37. <https://doi.org/10.1016/j.bbarm.2016.04.002>
23. Lu J, Byrne N, Wang J, Bricogne G, Brown FK, Chobanian HR, et al. Structural basis for the cooperative allosteric activation of the free fatty acid receptor GPR40. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(7):570-7. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3417>
24. Han EH, Singh P, Lee IK, Urrutia R, Chi YI. ErbB3-binding protein 1 (EBP1) represses HNF4 α -mediated transcription and insulin secretion in pancreatic β -cells. *J Biol Chem*. 2019;294(38):13983-94. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009558>
25. Guo W, Weng Y, Ma W, Chang C, Gao Y, Huang X, Zhang F. Improving lipid content in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* by the knockdown of the enoyl-CoA hydratase using CRISPR interference. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(10):10923-33. <https://doi.org/10.3390/cimb46100649>

26. Keshavamurthy A, Revanasiddappa PD, Dixit SM, Priyanka GR. Bound phospholipids assist cholesteryl ester transfer in the cholesteryl ester transfer protein. *J Chem Inf Model.* 2023;63(10):3054-67. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01340>
27. Jiang L, Zhang H, Xiao D, Wei H, Chen Y. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:2148-59. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.029>
28. Kick EK, Busch BB, Martin R, Stevens WC, Bolu V, Xie Y, et al. Discovery of highly potent liver X receptor β agonists. *ACS Med Chem Lett.* 2016;7(12):1207-12. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00234>
29. Kostrzewa T, Styszko J, Gorska-Ponikowska M, Sledzinski T, Kuban-Jankowska A. Inhibitors of protein tyrosine phosphatase PTP1B with anticancer potential. *Anticancer Res.* 2019;39(7):3379-84. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13481>
30. Maiani JP, Tan GA, Vetere A, Welsh AJ, Wagner BK, Seeliger MA, Liu DR. Substrate-selective inhibitors that reprogram the activity of insulin-degrading enzyme. *Nat Chem Biol.* 2019;15(6):565-574. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0271-0>
26. Keshavamurthy A, Revanasiddappa PD, Dixit SM, Priyanka GR. Bound phospholipids assist cholesteryl ester transfer in the cholesteryl ester transfer protein. *J Chem Inf Model.* 2023;63(10):3054-67. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01340>
27. Jiang L, Zhang H, Xiao D, Wei H, Chen Y. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:2148-59. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.029>
28. Kick EK, Busch BB, Martin R, Stevens WC, Bolu V, Xie Y, et al. Discovery of highly potent liver X receptor β agonists. *ACS Med Chem Lett.* 2016;7(12):1207-12. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00234>
29. Kostrzewa T, Styszko J, Gorska-Ponikowska M, Sledzinski T, Kuban-Jankowska A. Inhibitors of protein tyrosine phosphatase PTP1B with anticancer potential. *Anticancer Res.* 2019;39(7):3379-84. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13481>
30. Maiani JP, Tan GA, Vetere A, Welsh AJ, Wagner BK, Seeliger MA, Liu DR. Substrate-selective inhibitors that reprogram the activity of insulin-degrading enzyme. *Nat Chem Biol.* 2019;15(6):565-574. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0271-0>

❶ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Кетова Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, ООО «Лучи Здоровье»
ORCID ID: 0000-0002-4595-8103
E-mail: ketova_elena@mail.ru

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, доктор химических наук, профессор, заведующий Научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс», заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий, Луганский государственный университет им. Владимира Даля; главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки
ORCID ID: 0000-0001-9879-9217
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

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

Работа выполнена при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиаамидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (шифр «FREE-2023-0002»), а также при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минздрава России по теме «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических производных цианотиоацетамида отечественного производства» (шифр «ZUNP-2024-0002»). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кетова Елена Сергеевна
кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, ООО «Лучи Здоровье»

127015, Российская Федерация, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 15
Тел.: +7 (905) 6571280
E-mail: ketova_elena@mail.ru

❶ AUTHORS' INFORMATION

Bibik Elena Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-2622-186X
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Ketova Elena Sergeevna, Candidate of Medical Sciences, Endocrinologist, LLC «Rays of Health»
ORCID ID: 0000-0002-4595-8103
E-mail: ketova_elena@mail.ru

KrivoKolysko Sergey Gennadievich, Doctor of Chemical Sciences, Head of the Research Laboratory "ChemEx", Head of the Department of Chemistry and Innovative Chemical Technologies, Vladimir Dahl Lugansk State University; Principal Researcher of Research Laboratory, St. Luke Lugansk State Medical University

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

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

The work was carried out with the financial support of research conducted within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia on the topic "Novel heterocyclic derivatives of methylene-active nitriles, thioamides, and selenamides: Synthesis, properties, and biological activity" (code "FREE-2023-0002"), as well as with the financial support of research conducted within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of Russia on the topic "Search for new highly effective and safe medicinal agents among previously unknown domestically produced heterocyclic cyanothioacetamide derivatives" (code "ZUNP-2024-0002"). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Ketova Elena Sergeevna
Candidate of Medical Sciences, Endocrinologist, LLC «Rays of Health»

127015, Russian Federation, Moscow, Vyatskaya str., 27, building 15
Tel.: +7 (905) 6571280
E-mail: ketova_elena@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БЕЮ
Сбор материала: КЕС
Статистическая обработка данных: КЕС
Анализ полученных данных: БЕЮ, КСГ
Подготовка текста: КЕС
Редактирование: БЕЮ, КСГ
Общая ответственность: БЕЮ, КЕС, КСГ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BEYu
Data collection: KES
Statistical analysis: KES
Analysis and interpretation: BEYu, KSG
Writing the article: KES
Critical revision of the article: BEYu, KSG
Overall responsibility: BEYu, KES, KSG

Поступила 18.05.25
Принята в печать 28.05.26

Submitted 18.05.25
Accepted 28.05.26