

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL RESEARCH

Фармакология, клиническая фармакология

Pharmacology

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-728-738

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРИ ОСТРОМ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ

Е.Ю. БИБИК¹, Д.Р. БУХТОЯРОВА¹, К.А. ФРОЛОВ^{1,2}, С.Г. КРИВОКОЛЫСКО^{1,2}

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

² Луганский государственный университет им. Владимира Даля, Луганск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить влияние новых соединений из ряда дериватов цианотиоацетамида с анальгетической активностью на биохимические показатели крови крыс с острым парацетамоловым гепатитом (ОПГ).

Материал и методы: опыты осуществлялись на 80 белых беспородных половозрелых крысах мужского пола весом 250-300 г. 8 групп по 10 животных были задействованы в опыте: интактная, контрольная, референтная (тиотриазолин в дозе 10 мг/кг) и пять опытных групп, которые в режиме профилактики/лечения получали оригинальные производные альфа-цианотиоацетамида с кодами Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, TD-0331 в дозе 5 мг/кг. Экспериментально моделировался ОПГ введением парацетамола в дозе 1500 мг/кг в течение первых двух дней через час после введения соединений. На 5-й день производился забой животных с определением биохимических показателей в крови.

Результаты: на основании сравнения полученных данных с таковыми значениями у крыс интактной группы установлено, что количество общего билирубина у крыс контрольной группы превышало интактные значения в 2,8 раза, а уровень прямого билирубина – в 2,5 раза. Показатель аланинаминотрансферазы был увеличен на 59,3%, аспаратаминотрансферазы – на 63,6%, уровень щелочной фосфатазы – на 91,5%. У референтной и всех опытных групп показатели общего и прямого билирубина были на уровне крыс интактной группы. В опытах на белых крысах при моделировании ОПГ установлены выраженные гепатопротекторные свойства синтезированных нами *de novo* образцов гетероциклических соединений с ранее установленной анальгетической и противовоспалительной активностью. Изученные биохимические показатели крови крыс с ОПГ свидетельствуют о том, что новые гетероциклические соединения с шифрами d02-123, Mar-014, Mar-075 и TD-0331 способны предотвратить острое парацетамолоиндуцированное повреждение печени, не изменив значений биохимических маркеров функционирования печени, что косвенно свидетельствует о целостности гепатоцитов. Принимая во внимание результаты ранее проведенных нами экспериментов о высокой анальгетической и противовоспалительной активности изучаемых образцов, превышающей таковые у анальгина, ибупрофена, индометацина и мелоксикама в десятки раз, установленные их гепатопротекторные свойства свидетельствуют о целесообразности дальнейших доклинических исследований.

Заключение: среди новых гетероциклических соединений из ряда производных цианотиоацетамида гепатопротекторную активность показали образцы с шифром d02-123, Mar-014, Mar-075 и TD-0331.

Ключевые слова: печень, гепатотоксичность, гепатопротекторы, цианотиоацетамид, парацетамоловый гепатит.

Для цитирования: Бирик ЕЮ, Бухтоярова ДР, Фролов КА, Кривоколыско СГ. Гепатопротекторные свойства производных цианотиоацетамида с анальгетической активностью при остром парацетамоловом гепатите. *Вестник Авиценны*. 2026;28(3):728-38. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-728-738>

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES WITH ANALGESIC ACTIVITY IN ACUTE PARACETAMOL-INDUCED HEPATITIS

E.YU. BIBIK¹, D.R. BUKHTOYAROVA¹, K.A. FROLOV^{1,2}, S.G. KRIVOKOLYSKO^{1,2}

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

² Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russian Federation

Objective: To investigate the effects of novel cyanthioacetamide derivatives with analgesic activity on blood biochemical parameters in rats with acute paracetamol-induced hepatitis (APH).

Methods: The experiments were performed on 80 adult male outbred albino rats weighing 250-300 g. The animals were divided into eight groups of 10 rats each: an intact group, a control group, a reference group receiving thiotriazolin at a dose of 10 mg/kg, and five experimental groups receiving original α -cyanthioacetamide derivatives coded Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, and TD-0331 at a dose of 5 mg/kg in a preventive/therapeutic regimen. APH was experimentally induced by administering paracetamol at 1,500 mg/kg during the first two days, one hour after administration of the test compounds. On day 5, the animals were euthanized, and blood biochemical parameters were determined.

Results: Compared with corresponding values in intact rats, total bilirubin in the control group was 2.8-fold higher, and direct bilirubin was 2.5-fold higher. Alanine aminotransferase (ALT) activity increased by 59.3%, aspartate aminotransferase (AST) activity by 63.6%, and alkaline phosphatase (ALP) activity by 91.5%. In the reference group and all experimental groups, total and direct bilirubin levels remained comparable to those of intact animals. Experiments in albino rats with experimentally induced APH demonstrated pronounced hepatoprotective properties of the *de novo* synthesized heterocyclic compounds that had previously been shown to possess analgesic and anti-inflammatory activity. Biochemical blood parameters in rats with APH indicate that the novel heterocyclic compounds coded d02-123, Mar-014, Mar-075, and TD-0331 prevented acute paracetamol-induced liver injury without significant

alterations in biochemical markers of liver function, indirectly indicating preservation of hepatocyte integrity. Given our previous studies showing that these compounds have analgesic and anti-inflammatory activity exceeding that of metamizole, ibuprofen, indomethacin, and meloxicam by several-fold to tens-fold, the hepatoprotective properties identified in the present study support further preclinical investigation.

Conclusion: Among the novel heterocyclic compounds belonging to the cyano-thioacetamide derivative series, compounds coded d02-123, Mar-014, Mar-075, and TD-0331 demonstrated hepatoprotective activity.

Keywords: Liver, hepatotoxicity, hepatoprotective agents, cyanothioacetamide, paracetamol-induced hepatitis.

For citation: Bibik EYu, Bukhtoyarova DR, Frolov KA, Krivokolysko SG. Hepatoprotektornye svoystva proizvodnykh tsianotioatsetamida s anal'geticheskoy aktivnost'yu pri ostrom paratsetamolovom gepatite [Hepatoprotective properties of cyanothioacetamide derivatives with analgesic activity in acute paracetamol-induced hepatitis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(3):728-38. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-728-738>

ВВЕДЕНИЕ

В организме постоянно образуется множество токсичных соединений (аммиак, фенол, индол, скатол, путресцин, кадаверин и другие), в основном вследствие активности гнилостных бактерий, обильно населяющих толстую кишку. Также через желудочно-кишечный тракт в организм непрерывно поступает множество ксенобиотиков, включая лекарственные препараты, пищевые красители, консерванты и пестициды. Печень является единственным органом, обладающим способностью нейтрализовать эти вещества посредством своей детоксикационной функции [1].

Кроме того, ключевым аспектом является роль печени в хранении гликогена и гомеостазе глюкозы. Учитывая механизмы гликогенеза и гликогенолиза, печень действует как резервуар глюкозы, модулируя уровень сахара в крови посредством синтеза и распада гликогена [2].

Большинство факторов свёртывания крови вырабатывается в печени. Поскольку печень является единственным органом, где эти факторы синтезируются, снижение их уровня может указывать на повреждение печени и нарушение функции синтеза белков [3].

Благодаря ферментам, находящимся в гепатоцитах печени, в организме происходят многообразные метаболические процессы. Секреторные ферменты, такие как: псевдохолинэстераза, церулоплазмин, холинэстераза и некоторые антикоагулянты, синтезируются гепатоцитами и при нормальных условиях выделяются в кровяное русло. Индикаторные ферменты отвечают за выполнение внутриклеточных функций. В норме часть из них (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа, альдолаза) в малых количествах постоянно присутствуют в крови, остальная часть выделяется только в случае глубокого повреждения печени [4].

В современном мире весьма остро стоит проблема полипрагмазии и самолечения. Парацетамол вызывает дозозависимый некроз гепатоцитов печени и входит в тройку лидеров в рейтинге лекарственных средств, используемых в целях самоубийства [5]. Основным токсичным метаболитом парацетамола является N-ацетил-р-бензохинонимин (NAPQI), который образуется в печени вследствие воздействия ферментной системы цитохрома P-450. Истощение запасов глутатиона в печени происходит в результате острой передозировки. В результате NAPQI накапливается, вызывая некроз гепатоцитов [6].

На протяжении последних лет активно разрабатываются новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида в плане исследования их фармакологических свойств [7-10]. Зафиксировано, что одним из перспективных классов соединений с анальгетической активностью являются дериваты 1,4-дигидропиридинов из ряда производных α -ци-

INTRODUCTION

A wide variety of toxic compounds, including ammonia, phenol, indole, skatole, putrescine, cadaverine, and others, are continuously formed in the body, mainly due to the activity of putrefactive bacteria that abundantly colonize the large intestine. In addition, numerous xenobiotics continuously enter the body through the gastrointestinal tract, including medicinal products, food colorants, preservatives, and pesticides. The liver plays a central role in neutralizing and eliminating these substances through its detoxification function [1].

Another key liver function is glycogen storage and maintenance of glucose homeostasis. Through glycogenesis and glycogenolysis, the liver serves as a glucose reservoir and regulates blood glucose concentrations by synthesizing and breaking down glycogen [2].

The liver synthesizes most blood coagulation factors. Because the liver is the principal site of their synthesis, decreased levels of these factors may indicate hepatic injury and impaired protein synthesis [3].

A wide range of metabolic processes are mediated by enzymes located in hepatocytes. Hepatocytes synthesize and normally release secretory enzymes and proteins, including pseudocholinesterase, ceruloplasmin, cholinesterase, and certain anticoagulant factors, into the bloodstream. Indicator enzymes perform intracellular functions. Under physiological conditions, some of them, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase, and aldolase, are continuously present in the blood in small amounts. In contrast, others are released into the circulation primarily in cases of severe hepatic injury [4].

Polypharmacy and self-medication represent important contemporary healthcare problems. Paracetamol causes dose-dependent hepatocellular necrosis and is among the most frequently used medications in intentional drug overdose [5]. The major toxic metabolite of paracetamol is N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), which is formed in the liver through metabolism by the cytochrome P450 enzyme system. Acute paracetamol overdose results in depletion of hepatic glutathione stores. Consequently, NAPQI accumulates and causes hepatocyte necrosis [6].

In recent years, researchers have actively developed and investigated novel heterocyclic compounds belonging to the class of cyanothioacetamide derivatives for their pharmacological properties [7-10]. Derivatives of 1,4-dihydropyridines derived from α -cyanothioacetamide have been identified as a promising class of compounds with analgesic activity [11, 12]. Cyanothio-

анотиоацетамида [11, 12]. Их циклические системы на основе цианотиоацетамида выгодно использовать в разработке новых лекарственных препаратов за счёт их легкодоступности и полифункциональности, а также наличия нескольких нуклео- и электрофильных центров [13].

В научной химической лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля на данный момент было создано более 10 тысяч новых оригинальных производных α -цианотиоацетамида, синтез в данном направлении продолжается и в настоящее время [12]. В течение последних 10 лет среди дериватов цианотиоацетамида нами были обнаружены потенциальные образцы с гепатопротекторными свойствами в опытах на белых крысах на можедах тетрахлорметанового, тетрациклинового, парацетамольно-алкогольного гепатитов [14, 15].

Так, в ряде экспериментальных работ показана способность частично гидрированных пиридинов – соединений с шифрами CV047, CV146, CV043, а также производных 1,4-дигидропиридинов с шифрами d02-123, d02-172 при внутриагстральном ежедневном введении в течение 14 дней в дозе 5 мг/кг предотвращать формирование структурно-функциональных изменений печени в условиях моделируемых патологических состояний [16].

Особенностью изучаемых соединений является их высокий профиль безопасности, т.е. низкая острая пероральная токсичность (поскольку они относятся к 5-му классу – малотоксичные соединения LD₅₀ более 5000 мг/кг) [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние новых соединений из ряда дериватов цианотиоацетамида с анальгетической активностью на биохимические показатели крови крыс с острым парацетамольным гепатитом (ОПГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты осуществлялись в зимний период на 80 белых беспородных половозрелых крысах мужского пола весом 250-300 г. 8 групп по 10 животных были задействованы в опыте: интактная, контрольная, референтная («Тиотриазолин», Озон ООО, Россия, в дозе 10 мг/кг) и пять опытных групп, крысы которых в режиме профилактики/лечения получали оригинальные производные альфа-цианотиоацетамида с кодами Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, TD-0331 в дозе 5 мг/кг.

В экспериментальных условиях в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета им. Святого Луки производилось моделирование ОПГ с введением парацетамола в дозе 1500 мг/кг в течение первых двух дней, через час после введения соединений. На 5-й день производился забой животных с определением биохимических показателей в крови. Введение дозы 3000 мг/кг парацетамола на протяжении 24 часов соответствует 50% LD₅₀ этого препарата.

Химические формулы изучаемых соединений производных α -цианотиоацетамида – дериватов 1,4-дигидропиридина и тиадиазина – приведены на рис. 1.

Физико-химические параметры, такие как липофильность (LogP), растворимость (LogS), молекулярная масса (MW), количество доноров и акцепторов водородной связи (H-Bond Donor/Acceptor), а также количество вращающихся связей (Rotatable Bonds), играют ключевую роль в определении ADME-профиля соединения.

acetamide-based cyclic systems are particularly attractive for the development of novel pharmacological agents because of their accessibility and multifunctionality, as well as the presence of several nucleophilic and electrophilic centers [13].

To date, more than 10,000 novel original α -cyanothioacetamide derivatives have been synthesized at the KhimEx Scientific Chemical Laboratory of Vladimir Dahl Lugansk State University, and research in this field is ongoing [12]. Over the past 10 years, we have identified several cyanothioacetamide derivatives with potential hepatoprotective properties in experiments on albino rats using models of carbon tetrachloride-, tetracycline-, and paracetamol/alcohol-induced liver injury [14, 15].

Several experimental studies have demonstrated that partially hydrogenated pyridines coded CV047, CV146, and CV043, as well as 1,4-dihydropyridine derivatives coded d02-123 and d02-172, administered intragastrically once daily at a dose of 5 mg/kg for 14 days, were capable of preventing the development of structural and functional hepatic alterations under experimentally induced pathological conditions [16].

An important characteristic of the compounds under investigation is their favorable safety profile, particularly their low acute oral toxicity. They belong to toxicity class 5, corresponding to compounds with low toxicity and an LD₅₀ exceeding 5,000 mg/kg [17].

PURPOSE OF THE STUDY

To investigate the effects of novel cyanothioacetamide derivatives with analgesic activity on blood biochemical parameters in rats with acute paracetamol-induced hepatitis (APH).

METHODS

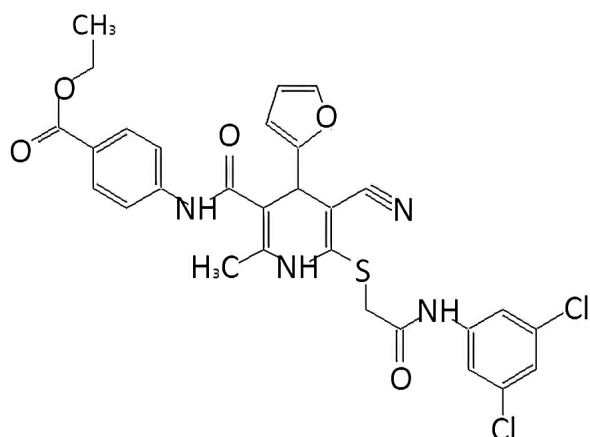
The experiments were conducted during the winter season using 80 adult male outbred albino rats weighing 250-300 g. The animals were divided into eight groups of 10 rats each: an intact group, a control group, a reference group receiving thiotriazolin (Ozon LLC, Russia) at a dose of 10 mg/kg, and five experimental groups receiving original α -cyanothioacetamide derivatives coded Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, and TD-0331 at a dose of 5 mg/kg according to a preventive/therapeutic administration regimen.

APH was experimentally induced at the laboratory of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University, by administering paracetamol at a dose of 1,500 mg/kg during each of the first two days, one hour after administration of the test compounds. On day 5, the animals were euthanized, and blood samples were collected for biochemical analysis. A cumulative paracetamol dose of 3,000 mg/kg administered over 24 hours corresponds to approximately 50% of the LD₅₀ of the drug.

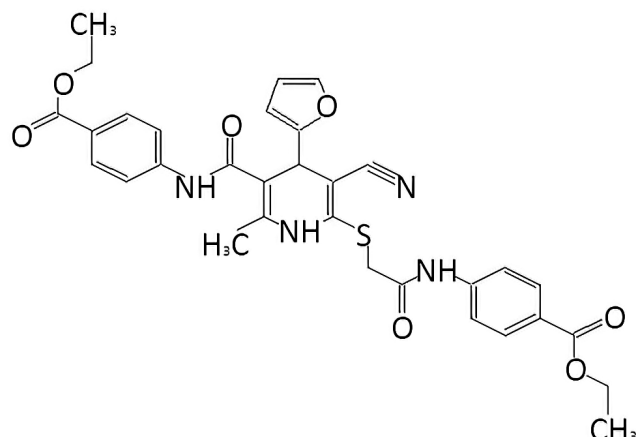
The chemical structures of the investigated α -cyanothioacetamide derivatives, including 1,4-dihydropyridine and thiadiazine derivatives, are shown in Fig. 1.

Physicochemical parameters, including lipophilicity (LogP), aqueous solubility (LogS), molecular weight (MW), the number of hydrogen-bond donors and acceptors (HBD/HBA), and the number of rotatable bonds, play an important role in determining the ADME profile of a compound.

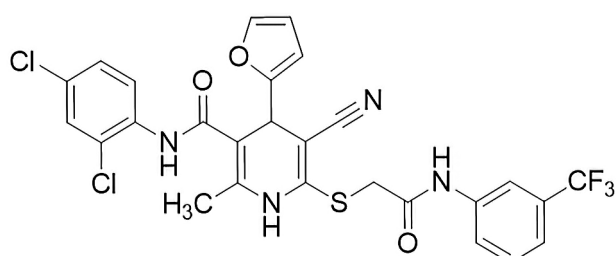
The LogP values of all investigated compounds ranged from 3.51 to 4.22, indicating moderate lipophilicity. Their predicted

**Mar-014**

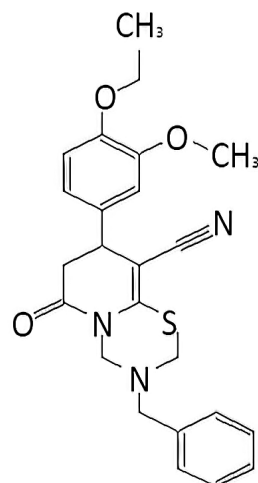
ethyl 4-([5-cyano-6-({2-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl)amino]benzoate

**Mar-037**

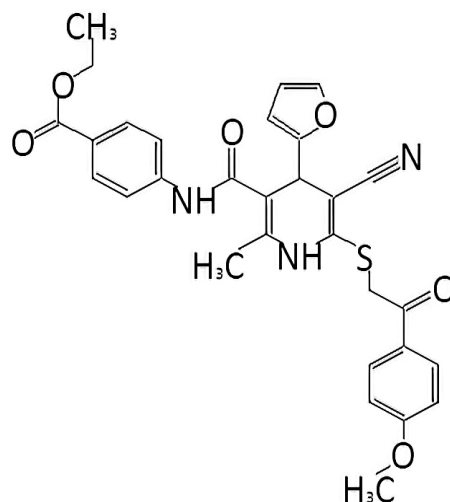
ethyl 4-([3-cyano-5-({4-(ethoxycarbonyl)phenyl}amino)carbonyl]-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio)acetyl]amino]benzoate

**d02-123**

5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-([2-oxo-2-([3-(trifluoromethyl)phenyl]amino)ethyl]thio)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

**TD-0331**

8-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-6-oxo-3-phenyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile

**Mar-075**

ethyl 4-([5-cyano-4-(2-furyl)-6-([2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl)amino]benzoate

Значения LogP для всех соединений находятся в диапазоне от 3,51 до 4,22, что указывает на умеренную липофильность. Растворимость в воде, оцениваемая по LogS, является достаточно низкой (от -6,97 до -4,66), что может потенциально ограничивать абсорбцию соединений. Соединение TD-0331 демонстрирует наилучшую растворимость (LogS=-4,66) среди исследуемых образцов.

Молекулярная масса: соединение TD-0331 имеет молекулярную массу (435,57 Да), соответствующую критерию Липински (MW≤500 Да).

Водородные связи: все соединения соответствуют критерию Липински по количеству доноров водородной связи (HBD≤5). Количество акцепторов водородной связи (HBA) варьирует от 5 до 8, что также соответствует критерию Липински (HBA≤10).

Соответствие правилу Липински: соединение TD-0331 полностью соответствует правилу Липински. Это позволяет предположить, что данное соединение обладает более благоприятными фармакокинетическими свойствами по сравнению с другими исследуемыми соединениями. Соединения d02-123, Mar-014, Mar-037 и Mar-075 нарушают правило Липински по молекулярной массе (MW>500 Да).

Рис. 1 Строение молекул изучаемых новых оригинальных производных цианотиоацетамидов

Fig. 1 Molecular structures of the novel original cyanothioacetamide derivatives investigated in the study

Постоянный контроль за животными всех групп был обеспечен. В лаборатории фиксировалось положение, поведение, потребление корма, воды, состояния шерстяного покрова. На пятый день был произведён забор крови из бедренной вены. Стандартными методиками на автоматическом анализаторе для биохимического и имунотурбидиметрического анализа «ВитаЛин 200» (Российская Федерация) и набора реактивов производства «Витал» (Российская Федерация) определялся уровень общего билирубина, прямого билирубина, АЛТ, АСТ и щёлочной фосфатазы (ЩФ).

Этическое заявление. Исследования получили одобрение комиссии по биоэтике Луганского государственного медицинского университета им. Святого Луки (протокол № 6 от 01.11.2024).

Статистическая обработка осуществлялась непараметрическим методом множественного сравнения Краскела-Уоллиса с post-hoc анализом по критерию Данна со степенью свободы $df=7$. С учётом поправки Бонферрони, уровень статистической значимости принимался как $\alpha=0,05/8=0,006$. Расчёты проведены в онлайн-ресурсе <https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные биохимического анализа крови крыс с ОПГ на фоне фармакокоррекции новыми производными цианотиоацетамида, на основании которых проводилась статистическая обработка данных, представлены в табл. 1. Животные контрольной группы с третьего дня эксперимента вели себя крайне заторможено, корма потребляли в два раза меньше. Трое животных из группы погибло. Количество общего билирубина у крыс с моделируемым ОПГ без фармакокоррекции превышало интактные значения в 2,8 раза; прямого билирубина – соответственно в 2,55 раза. Показатель АЛТ был увеличен на 59,3%, АСТ – на 63,6%, а уровень ЩФ – на 91,5%. Это подтверждает тяжесть состояния животных, определяемую визуально.

Результаты статистической обработки с помощью непараметрического метода множественного сравнения Краскела-Уоллиса с критерием Данна представлены в табл. 2.

В крови крыс референтной и всех опытных групп показатели общего и прямого билирубина были на уровне крыс интактной группы.

Опытная группа крыс с лабораторным шифром Mar-037 продемонстрировала специфические результаты в сравнении с другими экспериментальными группами. В их крови зафиксировано снижение показателя общего билирубина – на 32,6% и прямого билирубина – на 54,8%, а также повышение активности АЛТ – на 49,0%. Активность АСТ в сравнении с интактной группой была снижена в опытных группах с шифром d02-123 – на 27,5%, а в группе с кодом Mar-014 – на 25,6%.

Лабораторные крысы опытных групп с введением исследуемых образцов производных цианотиоацетамида для фармакокоррекции ОПГ отличались по внешнему виду и поведению от крыс контрольной группы. Среди них не было гибели, а вялости и медлительности в отношении двигательной активности не зафиксировано на протяжении всего эксперимента. Аппетит, масса тела крыс и количество потребляемой воды не изменились.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты об отчётливо выраженном гепатотоксическом воздействии высоких доз парацетамола согла-

aqueous solubility, expressed as LogS, was relatively low, ranging from -6.97 to -4.66 , which may potentially limit compound absorption. Among the investigated compounds, TD-0331 demonstrated the highest predicted aqueous solubility ($\text{LogS} = -4.66$).

Regarding molecular weight, TD-0331 had a molecular weight of 435.57 Da and therefore met the Lipinski criterion of $\text{MW} \leq 500$ Da.

All investigated compounds met the Lipinski criterion for hydrogen-bond donors ($\text{HBD} \leq 5$). The number of hydrogen-bond acceptors ranged from 5 to 8 and also complied with the corresponding Lipinski criterion ($\text{HBA} \leq 10$).

Regarding compliance with Lipinski's Rule of Five, TD-0331 fully satisfied the relevant criteria. This finding suggests that this compound may possess a more favorable pharmacokinetic profile than the other investigated compounds. In contrast, d02-123, Mar-014, Mar-037, and Mar-075 violated the molecular-weight criterion of Lipinski's Rule of Five ($\text{MW} > 500$ Da).

All animals were continuously monitored throughout the experiment. General posture, behavior, food and water intake, and coat condition were recorded. On day 5, blood samples were collected from the femoral vein. Serum levels of total bilirubin, direct bilirubin, ALT, AST, and alkaline phosphatase (ALP) were determined using standard methods with a VitaLine 200 automated biochemical and immunoturbidimetric analyzer (Russian Federation) and reagent kits manufactured by Vital (Russian Federation).

Ethical statement. The study was approved by the Bioethics Committee of St. Luke Lugansk State Medical University (Protocol No. 6 dated November 1, 2024).

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using the nonparametric Kruskal-Wallis multiple-comparison test followed by Dunn's post hoc test, with 7 degrees of freedom ($df=7$). After Bonferroni correction, the threshold for statistical significance was set at $\alpha=0.05/8=0.006$. Calculations were performed using the online statistical resource StatsKingdom (<https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>).

RESULTS

Table 1 presents the biochemical blood parameters of rats with APH injury receiving pharmacological correction with novel cyanothioacetamide derivatives, which formed the basis for subsequent statistical analysis. Beginning on day 3 of the experiment, animals in the control group exhibited marked lethargy and consumed approximately half as much food as usual. Three animals in this group died. In rats with experimentally induced acute paracetamol-induced liver injury that received no pharmacological correction, the total bilirubin level was 2.8-fold higher than that in the intact group, while direct bilirubin was 2.55-fold higher. ALT activity increased by 59.3%, AST activity by 63.6%, and ALP activity by 91.5%. These biochemical changes were consistent with the severity of the animals' condition observed clinically.

The results of statistical analysis using the nonparametric Kruskal-Wallis multiple-comparison test with Dunn's post-hoc test are presented in Table 2.

In rats from the reference group and all experimental groups, total and direct bilirubin levels were generally comparable to those observed in the intact group.

The experimental group receiving the compound coded Mar-037 demonstrated a distinctive biochemical profile compared with the other experimental groups. Relative to the intact group, total bilirubin was reduced by 32.6% and direct bilirubin

Таблица 1 Биохимические показатели крови крыс с ОПГ на фоне фармакокоррекции новыми производными цианотиоацетамида**Table 1** Biochemical blood parameters in rats with APH receiving pharmacological correction with novel cyanothioacetamide derivatives

Группы Group	Показатели Parameter				
	Общий билирубин Total bilirubin	Прямой билирубин Direct bilirubin	АЛТ ALT	АСТ AST	ЩФ ALP
Группа 1 (интактная) X1 Group 1 (intact) X1	a=0.89 $\sigma^2=0.17$ $\sigma=0.42$ V=50.47%	a=0.93 $\sigma^2=0.24$ $\sigma=0.49$ V=56.63%	a=53.97 $\sigma^2=125.02$ $\sigma=11.18$ V=22.15%	a=195.5 $\sigma^2=2,108.56$ $\sigma=45.91$ V=25.11%	a=176.33 $\sigma^2=1,142.52$ $\sigma=33.80$ V=20.49%
Группа 2 (контрольная) X2 Group 2 (control) X2	a=2.5 $\sigma^2=0.78$ $\sigma=0.88$ V=36.82%	a=2.37 $\sigma^2=0.72$ $\sigma=0.84$ V=38.23%	a=85.97 $\sigma^2=305.27$ $\sigma=17.47$ V=21.73%	a=317.83 $\sigma^2=3,845.65$ $\sigma=62.01$ V=20.86%	a=337.72 $\sigma^2=14.32$ $\sigma=3.784$ V=10.72%
Группа 3 (тиотриазолин) X3 Group 3 (thiotriazolin) X3	a=0.87 $\sigma^2=0.25$ $\sigma=0.50$ V=61.74%	a=0.99 $\sigma^2=0.16$ $\sigma=0.40$ V=43.25%	a=58.02 $\sigma^2=1.356$ $\sigma=36.82$ V=67.84%	a=153.43 $\sigma^2=2.23$ $\sigma=47.23$ V=32.91%	a=136.575 $\sigma^2=6.031$ $\sigma=77.66$ V=60.79%
Группа 4 (d02-123) X4 Group 4 (d02-123) X4	a=1.02 $\sigma^2=0.30$ $\sigma=0.55$ V=57.75%	a=0.73 $\sigma^2=0.43$ $\sigma=0.66$ V=96.73%	a=56.17 $\sigma^2=260.38$ $\sigma=16.13$ V=30.71%	a=141.8 $\sigma^2=813.4$ $\sigma=28.5$ V=21.5%	a=197.35 $\sigma^2=1.97$ $\sigma=44.49$ V=24.35%
Группа 5 (Mar-014) X5 Group 5 (Mar-014) X5	a=1.0 $\sigma^2=0.22$ $\sigma=0.47$ V=47.39%	a=0.66 $\sigma^2=0.09$ $\sigma=0.30$ V=49.71%	a=44.41 $\sigma^2=58.25$ $\sigma=7.63$ V=18.37%	a=145.43 $\sigma^2=267.2$ $\sigma=16.34$ V=12.02%	a=164.93 $\sigma^2=293.02$ $\sigma=17.11$ V=11.1%
Группа 6 (Mar-075) X6 Group 6 (Mar-075) X6	a=1.3 $\sigma^2=0.27$ $\sigma=0.5$ V=41.31%	a=0.7 $\sigma^2=0.50$ $\sigma=0.70$ V=108.38%	a=60.18 $\sigma^2=2.11$ $\sigma=45.95$ V=81.62%	a=146.5 $\sigma^2=1.94$ $\sigma=44.04$ V=32.14%	a=151.65 $\sigma^2=2.147$ $\sigma=46.33$ V=32.67%
Группа 7 (TD-0331) X7 Group 7 (TD-0331) X7	a=1.29 $\sigma^2=0.89$ $\sigma=0.94$ V=78.28%	a=0.7 $\sigma^2=0.50$ $\sigma=0.70$ V=76.4%	a=49.28 $\sigma^2=642.33$ $\sigma=25.34$ V=54.97%	a=168.31 $\sigma^2=3.159$ $\sigma=56.20$ V=35.7%	a=160.26 $\sigma^2=1.284$ $\sigma=35.84$ V=23.91%
Группа 8 (Mar-037) X8 Group 8 (Mar-037) X8	a=0.60 $\sigma^2=0.11$ $\sigma=0.33$ V=60.08%	a=0.42 $\sigma^2=0.18$ $\sigma=0.43$ V=108.64%	a=80.43 $\sigma^2=718.76$ $\sigma=26.80$ V=35.63%	a=220.85 $\sigma^2=1,526.95$ $\sigma=39.07$ V=18.92%	a=173.06 $\sigma^2=4.093$ $\sigma=63.980$ V=39.52%

Примечание: a – среднее арифметическое; σ^2 – дисперсия; σ – среднеквадратичное отклонение; V – коэффициент вариации

Note: a – arithmetic mean; σ^2 – variance; σ – standard deviation; V – coefficient of variation

суются с работами ряда исследователей и широко известны в клинической практике [18, 19]. Парацетамол входит в тройку «антилидеров» в рейтинге лекарственных средств, используемых в целях самоубийства. В современном мире спрос и сбыт анальгетических и жаропонижающих средств достаточно велик. Безрецептурный и нередко бесконтрольный отпуск данных препаратов ещё больше повышает их доступность и усугубляет проблему возрастающей гепатотоксичности [20].

В одном из исследований указано, что добавление фомепизола (4-метилпиразола) рационально как вспомогательный метод лечения парацетамольной интоксикации, поскольку последний является конкурентным антагонистом алкогольдегидрогеназы и мощным ингибитором CYP2E1, основного изофермента метаболизма ацетаминофена в NAPQI. Кроме этого, фомепизол ингибирует путь N-концевой киназы c-Jun, ответственной за митохондриальную дисфункцию [21].

В другом исследовании обнаружен протекторный эффект Mito-TEMPO в условиях ацетаминофенового повреждения печени в серии опытов на экспериментальных мышах. Mito-TEMPO

by 54.8%, whereas ALT activity increased by 49.0%. Compared with the intact group, AST activity was reduced by 27.5% in the d02-123 group and by 25.6% in the Mar-014 group.

Rats in the experimental groups receiving cyanothioacetamide derivatives for pharmacological correction of APH differed markedly in appearance and behavior from animals in the control group. No deaths occurred in these groups, and no lethargy or slowing of motor activity was observed throughout the experiment. Appetite, body weight, and water intake remained unchanged.

DISCUSSION

Our findings demonstrating the pronounced hepatotoxic effects of high-dose paracetamol are consistent with the results reported by other investigators and with well-established clinical observations [18, 19]. Paracetamol is among the medications frequently involved in intentional overdose. In modern healthcare, the demand for and use of analgesic and antipyretic drugs remain high. Their over-the-counter availability and frequently uncon-

Таблица 2 Результаты статистической обработки с помощью непараметрического метода множественного сравнения Краскела-Уоллиса с критерием Данна

Пары Pairwise comparison	Общий билирубин Total bilirubin	Прямой билирубин Direct bilirubin	АЛТ ALT	АСТ AST	ЩФ ALP
	p				
X1-X2	<0.001	>0.006	>0.006	>0.006	=0.003
X1-X3	>0.006	>0.006	>0.006	>0.006	>0.006
X1-X4	>0.006	>0.006	>0.006	=0.005	>0.006
X1-X5	>0.006	>0.006	>0.006	>0.006	>0.006
X1-X6	=0.005	>0.006	>0.006	=0.005	>0.006
X1-X7	=0.004	>0.006	>0.006	>0.006	>0.006
X1-X8	<0.001	=0.004	=0.004	=0.003	=0.005
X2-X3	=0.002	=0.004	=0.005	<0.001	<0.001
X2-X4	=0.005	=0.005	>0.006	<0.001	>0.006
X2-X5	>0.006	>0.006	<0.001	<0.001	<0.001
X2-X6	>0.006	<0.001	=0.001	<0.001	<0.001
X2-X7	>0.006	>0.006	=0.004	=0.001	<0.001
X2-X8	<0.001	<0.001	>0.006	>0.006	=0.001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между парами групп (по критерию Данна со степенью свободы df=7); уровень статистической значимости $\alpha=0,05/8=0,006$ (согласно поправке Бонферрони), т.е. все значения, которые были больше 0,006 считались статистически незначимыми

Note: p indicates the statistical significance of differences between pairs of groups according to Dunn's test (df=7). The statistical significance threshold was set at $\alpha=0.05/8=0.006$ after Bonferroni correction; therefore, all p values greater than 0.006 were considered statistically non-significant

существенно ослаблял повышение уровня трансаминаз, окислительный стресс в митохондриях, образование нитротирозина, повреждение ДНК в печени и некроптоз печени [22].

Кроме того, в отдельных клинических исследованиях, осуществлённых на лабораторных животных in vivo установлено, что метформин оказывает протекцию печени при передозировке ацетаминофена. Сочетание метформина с парацетамолом способны уменьшить окислительный стресс [23].

На предварительном этапе было проведено моделирование биоскрининга, что способствовало в дальнейшем целенаправленно вывить отдельные производные цианотиоацетамида, обладающие гепатопротекторной активностью. Это позволило установить потенциальные биологические мишени для веществ с лабораторными кодами Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, TD-0331. Они представлены на рис. 2.

Дериват 1,4-дигидропиридина с кодом Mar-037 потенциально может взаимодействовать с аденозиновыми A2a и A1

controlled use further increase access to these medications and aggravate the problem of drug-induced hepatotoxicity [20].

One study suggested that the addition of fomepizole (4-methylpyrazole) may be useful as an adjunctive treatment for paracetamol poisoning. Fomepizole is a competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase and a potent inhibitor of CYP2E1, one of the principal cytochrome P450 isoenzymes involved in the conversion of acetaminophen to NAPQI. In addition, fomepizole inhibits the c-Jun N-terminal kinase pathway, which is implicated in mitochondrial dysfunction [21].

Another experimental study demonstrated a protective effect of Mito-TEMPO against acetaminophen-induced liver injury in mice. Mito-TEMPO substantially attenuated the increase in transaminase activity, mitochondrial oxidative stress, nitrotyrosine formation, hepatic DNA damage, and liver necroptosis [22].

Furthermore, several in vivo experimental studies in laboratory animals have demonstrated that metformin may exert hepatoprotective effects in acetaminophen overdose. Co-administra-

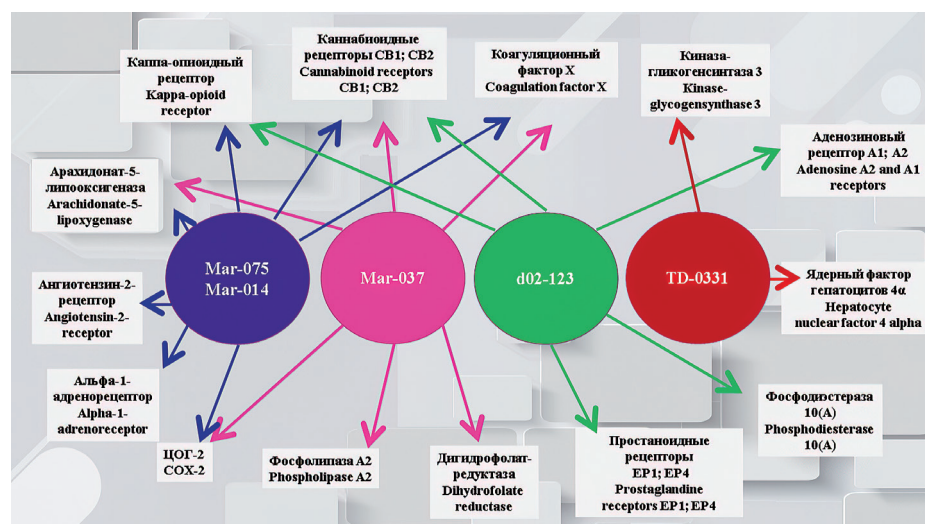


Рис. 2 Потенциальные биологические мишени новых производных α -цианотиоацетамида

Fig. 2 Potential biological targets of the novel α -cyanothioacetamide derivatives

рецепторами. Рецепторы A1 и A2a играют важную роль в энергообеспечении клетки. Аденозин, как продукт метаболической трансформации АТФ, диффундирует из клетки и действует на местном уровне, активируя аденозиновые рецепторы. При стимуляции A1 аденозиновых рецепторов снижается потребность клеток в кислороде, а при стимуляции аденозиновых рецепторов A2a происходит увеличение обеспечения кислородом тканей. Этот антигипоксический эффект важен в условиях повреждения паренхимы печени при воздействии на организм гепатотропных ядов. Кроме этого, соединение Mar-037 имеет такие биомиметики, как циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, фосфолипаза A2 и CB2-каннабиоидные рецепторы.

Соединения под кодами Mar-014 и Mar-075, которые схожи по химическому строению с анестезином, с высокой вероятностью могут влиять на арахидонат-5-липоксигеназу и циклооксигеназу-2. Также в диапазоне биомиметиков этих образцов есть коагуляционный фактор X и, в результате, потенциальная антикоагулянтная активность.

Гепатопротекторные свойства изучаемых нами новых биологически активных соединений могут быть результатом их потенциального влияния на HNF4 α (ядерный фактор гепатоцитов 4 α), что было нами установлено *in silico*.

Высокая гепатопротекторная активность соединения из ряда тиадиазинов с кодом TD-0331 с Microtubule-associated protein предопределяет его потенциальную способность в модулировании цитоскелетных взаимодействий, наиболее важными из которых являются митотическая активность, дифференцировка и подвижность клеток (в том числе и регенерационная активность гепатоцитов).

Ограничения исследования. Возможными ошибками в проведенном эксперименте могут быть различия по массе крыс, которых взяли в опыт, в диапазоне 50 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В опытах на белых крысах при моделировании ОПГ установлены выраженные гепатопротекторные свойства синтезированных нами *de novo* образцов гетероциклических соединений с ранее установленной анальгетической и противовоспалительной активностью. Изученные биохимические показатели крови крыс с ОПГ свидетельствуют о том, что новые гетероциклические соединения с шифрами d02-123, Mar-014, Mar-075 и TD-0331 способны предотвратить острое парацетамолоиндуцированное повреждение печени, не изменив значений биохимических маркеров функционирования печени, что косвенно свидетельствует о целостности гепатоцитов.

Принимая во внимание результаты ранее проведенных нами экспериментов о высокой анальгетической и противовоспалительной активности изучаемых образцов, превышающей таковые у анальгина, ибупрофена, индометацина и мелоксикама в десятки раз, установленные их гепатопротекторные свойства свидетельствуют о целесообразности дальнейших доклинических исследований.

Перспективами дальнейших исследований является запланированное морфологическое исследование с анализом морфометрических показателей печени крыс в условиях проводимого эксперимента.

tion of metformin and paracetamol has been shown to reduce oxidative stress [23].

At the preliminary stage of the study, *in silico* bioscreening was performed to facilitate the targeted identification of individual cyanothioacetamide derivatives with potential hepatoprotective activity. This approach made it possible to identify potential biological targets for compounds coded Mar-014, Mar-037, Mar-075, d02-123, and TD-0331. These potential targets are presented in Fig. 2.

The 1,4-dihydropyridine derivative coded Mar-037 may potentially interact with adenosine A2A and A1 receptors. A1 and A2A receptors play an important role in cellular energy homeostasis. Adenosine, which is generated during ATP metabolism, diffuses out of cells and acts locally through the activation of adenosine receptors. Stimulation of A1 adenosine receptors reduces cellular oxygen demand, whereas stimulation of A2A adenosine receptors increases oxygen delivery to tissues. This antihypoxic effect may be particularly important in conditions associated with hepatic parenchymal injury caused by hepatotoxic agents. In addition, potential biological targets of Mar-037 include cyclooxygenase-2, arachidonate 5-lipoxygenase, phospholipase A2, and cannabinoid CB2 receptors.

Compounds Mar-014 and Mar-075, which are structurally similar to benzocaine, are highly likely to affect arachidonate 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2. Their predicted target profiles also include coagulation factor X, suggesting the possibility of anticoagulant activity.

The hepatoprotective properties of the novel biologically active compounds investigated in the present study may also be associated with their potential effects on hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α), as suggested by our *in silico* analysis.

The pronounced hepatoprotective activity of the thiadiazine derivative TD-0331 may also be related to its predicted interaction with microtubule-associated proteins. Such interactions may contribute to modulation of cytoskeletal processes involved in mitotic activity, cell differentiation, and cell motility, including regenerative processes in hepatocytes.

Study limitations. A potential limitation of the experiment was variability in the body weight of the rats included in the study within the specified weight range.

CONCLUSION

Experiments in albino rats with experimentally induced APH demonstrated pronounced hepatoprotective properties of the *de novo* synthesized heterocyclic compounds that had previously been shown to possess analgesic and anti-inflammatory activity. The biochemical blood parameters obtained in rats with paracetamol-induced liver injury indicate that the novel heterocyclic compounds coded d02-123, Mar-014, Mar-075, and TD-0331 were able to prevent acute paracetamol-induced hepatic injury while maintaining biochemical markers of liver function at levels comparable to those of intact animals, indirectly suggesting preservation of hepatocyte integrity.

Considering the results of our previous experiments demonstrating pronounced analgesic and anti-inflammatory activity of the investigated compounds, reportedly exceeding that of metamizole, ibuprofen, indomethacin, and meloxicam by several-fold to several tens of fold, the hepatoprotective properties identified in the present study support the rationale for further preclinical investigation. Future studies are planned to include morpholog-

ical examination of the liver with morphometric analysis under the same experimental conditions.

ЛИТЕРАТУРА

- Kadirov MA, Yusufova IA, Azamatova FA. Liver biochemistry: Neutralization of toxic substances in the body. The role of the liver in metabolism. *Science and Innovation*. 2023;2(6):97-100. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8045700>
- Кочетков АИ, Акимова ЕС, Остроумова ОД. Патогенетические механизмы лекарственных повреждений печени. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;6:36-50. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-6-36-50>
- Такиуллина ИВ, Хасанова ЛА, Хасанова ЗМ. Роль печени в метаболизме жиров в организме человека. *Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы*. 2019;2:70-2.
- Оковитый СВ, Тарасова ЛВ, Цыганова ЮВ. Гепатотоксичность в XXI веке: возможности коррекции. *Поликлиника*. 2023;5-1:44-8.
- Зотов ПБ, Любов ЕБ, Абузарова ГР, Скрябин ЕГ, Кляшев СМ, Петров ВГ. Парацетамол среди средств суицидальных действий в России и за рубежом. *Суицидология*. 2019;10(4):99-119. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04\(37\)-99-119](https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119)
- Тимашёва ГВ, Байгильдин СС, Бакиров АБ, Репина ЭФ, Каримов ДО, Хуснутдинова НЮ, и др. Морфологические изменения в печени экспериментальных животных на ранних сроках после коррекции воздействия высоких доз парацетамола. *Токсикологический вестник*. 2022;30(1):21-8. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28>
- Bibik EYu, Saphonova AA, Eryomin AV, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]tiadiazine derivatives. *Res Results Pharmacol*. 2017;3(4):20-5. <https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25>
- Бибик ИВ, Бибик ЕЮ, Доценко ВВ, Фролов КА, Кривоколыско СГ, Аксёнов НА, и др. Синтез и анальгетическая активность новых гетероциклических производных цианотиоацетамида. *Журнал общей химии*. 2021;91(2):190-204. <https://doi.org/10.31857/S0044460X21020025>
- Доценко ВВ, Фролов КА, Чигорина ЕА, Хрусталёва АН, Бибик ЕЮ, Кривоколыско СГ. Новые возможности реакции Манниха в синтезе N-, S,N- и Se,N-гетероциклов. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2019;4:691-707. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2476-5>
- Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu, Samokish AA, Venidiktova YuS, Frolov KA, et al. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russ J Gen Chem*. 2021;91(9):1646-60. <https://doi.org/10.1134/S1070363221090073>
- Дяченко ВД, Дяченко ИВ, Ненайденко ВГ. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями. *Успехи химии*. 2018;87(1):1-27. <https://doi.org/10.1070/RCR4760>
- Bibik IV, Bibik EYu, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG, Aksenov NA, et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russ J Gen Chem*. 2021;91(2):154-66. <https://doi.org/10.1134/S107036322102002X>
- Бибик ЕЮ, Кривоколыско ДС, Батищева ГА, Самокиш АА, Венедиктова ЮС, Мязина АВ, и др. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022;29(1):77-95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95>
- Бибик ЕЮ, Кривоколыско БС, Петлюк ЕП, Деменко АВ, Фролов КА, Доценко ВВ, и др. Изучение влияния частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с острым тетрациклиновым гепатитом. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;2:42-6. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-42-46](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46)

REFERENCES

- Kadirov MA, Yusufova IA, Azamatova FA. Liver biochemistry: Neutralization of toxic substances in the body. The role of the liver in metabolism. *Science and Innovation*. 2023;2(6):97-100. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8045700>
- Kochetkov AI, Akimova ES, Ostroumova OD. Patogeneticheskie mekhanizmy lekarstvennykh povrezhdeniy pecheni [Pathogenetic mechanisms of drug-induced liver injury]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2020;6:36-50. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-6-36-50>
- Takiullina IV, Khasanova LA, Khasanova ZM. Rol' pecheni v metabolizme zhиров v organizme cheloveka [The role of the liver in fat metabolism in the human body]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. M. Akmully*. 2019;2:70-2.
- Okovityy SV, Tarasova LV, Tsyganova YuV. Hepatotoksichnost' v XXI veke, vozmozhnosti korrektsii [Hepatotoxicity in the 21st century, possibilities of correction]. *Poliklinika*. 2023;5-1:44-8.
- Zotov PB, Lyubov EB, Abuzarova GR, Skryabin EG, Klyashev SM, Petrov VG. Parasetamol kak sredstvo suitsidal'nykh deistviy v Rossii i zarubezhom [Paracetamol as a means of suicidal actions in Russia and abroad]. *Suitsidologiya*. 2019;4:99-119. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04\(37\)-99-119](https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119)
- Timashyova GV, Baygildin SS, Bakirov AB, Repina EF, Karimov DO, Khusnutdinova NYu, i dr. Morfologicheskie izmeneniya v pecheni eksperimental'nykh zhivotnykh na rannikh srokakh posle korrektsii vozdeystviya vysokikh doz parasetamola [Morphological changes in the liver of experimental animals in the early stages after correction of the effect of high doses of paracetamol]. *Toksikologicheskii vestnik*. 2022;1:21-8. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28>
- Bibik EYu, Saphonova AA, Eryomin AV, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]tiadiazine derivatives. *Res Results Pharmacol*. 2017;3(4):20-5. <https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25>
- Bibik IV, Bibik EYu, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG, Aksyonov NA, i dr. Sintez i anal'geticheskaya aktivnost' novykh geterotsiklicheskikh proizvodnykh tsianotioatsetamida [Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic derivatives of cyanothioacetamide]. *Zhurnal obshchey khimii*. 2021;91(2):154-66. <https://doi.org/10.31857/S0044460X21020025>
- Dotsenko VV, Frolov KA, Chigorina EA, Khrustal'yova AN, Bibik EYu, Krivokolysko SG. Novye vozmozhnosti reaksii Mannikha v sinteze N-, S,N- i Se,N-geterotsiklov [New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N- and Se,N-heterocycles]. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*. 2019;4:691-707. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2476-5>
- Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu, Samokish AA, Venidiktova YuS, Frolov KA, et al. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russ J Gen Chem*. 2021;91(9):1646-60. <https://doi.org/10.1134/S1070363221090073>
- Dyachenko VD, Dyachenko IV, Nenaydenko VG. Tsianotioatsetamid – polifunktsional'nyy reagent s bol'shimi sinteticheskimi vozmozhnostyami [Cyanothioacetamide is a multifunctional reagent with great synthetic potential]. *Uspekhi khimii*. 2018;87(1):1-27. <https://doi.org/10.1070/RCR4760>
- Bibik IV, Bibik EYu, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG, Aksenov NA, et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic derivatives of cyanothioacetamide. *Russ J Gen Chem*. 2021;91(2):190-204. <https://doi.org/10.31857/S0044460X21020025>
- Bibik EYu, Krivokolysko SG, Batishcheva GA, Samokish AA, Venidiktova YuS, Myazina AV, i dr. Issledovanie novykh proizvodnykh 1,4-digidropiridinov kak potentsial'nykh sredstv s protivovospalitel'noy aktivnost'yu: randomizirovannoe kontroliruemoe issledovanie [Investigation of new 1,4-dihydropyridine derivatives as potential agents with anti-inflammatory activity: a randomized controlled trial]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2022;29(1):77-95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95>
- Bibik EYu, Krivokolysko BS, Petlyuk EP, Demenko AV, Frolov KA, Dotsenko VV, i dr. Izuchenie vliyaniya chastichno gidrirovannykh piridinov, proizvodnykh tsianotioatsetamida, na pokazateli krovi kryс s ostrym tetratsiklinovym gepatitom [Study of the effect of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanothioacetamide, on blood parameters in rats with acute tetracycline hepatitis]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019;70(2):42-6. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-42-46](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46)

15. Библик ЕЮ, Кривоколыско БС, Бурдейная АА, Деменко АВ, Фролов КА, Доценко ВВ, и др. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(2):106-14. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>
16. Библик ЕЮ, Саул АС, Кривоколыско СГ, Олейник ИС, Моисеева ИЯ, Бухтоярова ДР, и др. Исследование гепатотоксичности новых производных цианотиоацетамида в хроническом эксперименте. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;2:1-8. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.69>
17. Библик ЕЮ, Кривоколыско БС, Бурдейная АА, Самокиш АА, Вендиктова ЮС, Заболотная НГ, и др. Изучение острой пероральной токсичности частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида *in vivo*. *Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова*. 2019;17(3):66-7.
18. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury – Types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>
19. Cano-Paniagua A, Amariles P, Angulo N, Restrepo-Garay M. Epidemiology of drug-induced liver injury in a university hospital from Colombia: Updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):501-7. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.11.008>
20. Сенцов ВГ, Гусев КЮ, Давыдова НС, Чекмарёв АВ. Отравления парацетамолом: эпидемиология, диагностика, лечение (состояние вопроса). *Уральский медицинский журнал*. 2024;23(6):108-31. <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>
21. Chiu MH, Jaworska N, Li NL, Yarema M. Massive acetaminophen overdose treated successfully with N-acetylcysteine, fomepizole, and hemodialysis. *Case Rep Crit Care*. 2021;2021:6695967. <https://doi.org/10.1155/2021/6695967>
22. Abdullah-Al-Shoeb M, Sasaki K, Kikutani S, Namba N, Ueno K, Kondo Y, et al. The late-stage protective effect of Mito-TEMPO against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mouse and three-dimensional cell culture models. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):965. <https://doi.org/10.3390/antiox9100965>
23. Tripathi SS, Singh S, Garg G, Kumar R, Verma AK, Singh AK, et al. Metformin ameliorates acetaminophen-induced sub-acute toxicity via antioxidant property. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(1):52-60. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1658769>
15. Bibik EYu, Krivokolysko BS, Burdeynaya AA, Demenko AV, Frolov KA, Dotsenko AA, i dr. Vliyanie chastichno gidrirovannykh piridinov, proizvodnykh tsianotioatsetamida, na pokazateli krovi krys s sochetannym paratsetamol'no-alkogol'nym porazheniem pecheni [The effect of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanothioacetamide, on blood parameters in rats with combined paracetamol-alcohol liver damage]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2019;26(2):106-14. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>
16. Bibik EYu, Saul AS, Krivokolysko SG, Oleynik IS, Moiseeva IYa, Bukhtoyarova DR, i dr. Issledovanie gepatotoksichnosti novykh proizvodnykh tsianotioatsetamida v khronicheskom eksperimente [Study of hepatotoxicity of new cyanothioacetamide derivatives in a chronic experiment]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2024;2(140):8. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.69>
17. Bibik EYu, Krivokolysko BS, Burdeynaya AA, Samokish AA, Venidiktova YuS, Zabolotnaya NG, i dr. Izuchenie ostroy peroral'noy toksichnosti chastichno gidrirovannykh piridinov, proizvodnykh tsianotioaysetamida *in vivo* [In vivo study of acute oral toxicity of partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives]. *Morfologicheskii al'manakh im. V.G. Koveshnikova*. 2019;17(3):66-7.
18. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury – Types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>
19. Cano-Paniagua A, Amariles P, Angulo N, Restrepo-Garay M. Epidemiology of drug-induced liver injury in a university hospital from Colombia: Updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):501-7. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.11.008>
20. Sentsov VG, Gusev KYu. Davydova NS. Chekmaryov AV. Otravleniya paratsetamolom: epidemiologiya, diagnostika, lechenie (sostoyanie voprosa) [Paracetamol poisoning: Epidemiology, diagnostics, treatment (State of the art)]. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2024;23(6):108-31. <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>
21. Chiu MH, Jaworska N, Li NL, Yarema M. Massive acetaminophen overdose treated successfully with N-acetylcysteine, fomepizole, and hemodialysis. *Case Rep Crit Care*. 2021;2021:6695967. <https://doi.org/10.1155/2021/6695967>
22. Abdullah-Al-Shoeb M, Sasaki K, Kikutani S, Namba N, Ueno K, Kondo Y, et al. The late-stage protective effect of Mito-TEMPO against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mouse and three-dimensional cell culture models. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):965. <https://doi.org/10.3390/antiox9100965>
23. Tripathi SS, Singh S, Garg G, Kumar R, Verma AK, Singh AK, et al. Metformin ameliorates acetaminophen-induced sub-acute toxicity via antioxidant property. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(1):52-60. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1658769>

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: 0000-0001-7470-608X
SPIN-код: 9832-4659
Author ID: 1204736
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Бухтоярова Дарья Романовна, младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, старший лаборант кафедры фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки
ORCID ID: 0009-0001-6658-3574
SPIN-код: 9467-9355
Author ID: 1280200
E-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

Фролов Константин Александрович, кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; доцент кафедры химии и инновационных химических технологий, Луганский государственный университет им. Владимира Даля

AUTHORS' INFORMATION

Bibik Elena Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology of the St. Luke Lugansk State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-7470-608X
SPIN: 9832-4659
Author ID: 1204736
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Bukhtoyarova Darya Romanovna, Junior Researcher at the Research Laboratory, Senior Laboratory Assistant at the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University
ORCID ID: 0009-0001-6658-3574
SPIN: 9467-9355
Author ID: 1280200
E-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

Frolov Konstantin Aleksandrovich, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Research Laboratory of the St. Luke Lugansk State Medical University; Associate Professor of the Department of Chemistry and Innovative Technologies, Vladimir Dahl Lugansk State University

ORCID ID: 0000-0002-8045-7582

SPIN-код: 5418-1054

Author ID: 1250685

E-mail: ka.frolov@inbox.ru

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий, заведующий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс», Луганский государственный университет им. Владимира Даля

ORCID ID: 0000-0001-9879-9217

SPIN-код: 7682-4986

Author ID: 133297

E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

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

Работа была выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиаамидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (код «FREE-2023-0002»), а также при финансовой поддержке в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических цианотиоацетамидных производных отечественного производства» (код «ZUNP-2024-0002»). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бухтоярова Дарья Романовна

младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, старший лаборант кафедры фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки

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

Тел.: +7 (959) 1115848

E-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8045-7582

SPIN: 5418-1054

Author ID: 1250685

E-mail: ka.frolov@inbox.ru

Krivokolysko Sergey Gennadievich, Doctor of Chemical Sciences, Full Professor, Principal Researcher at the Scientific Research Laboratory of the St. Luke Lugansk State Medical University; Head of the Department of Chemistry and Innovative Technologies, Head of the «ChemEx» Research Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk State University

ORCID ID: 0000-0001-9879-9217

SPIN: 7682-4986

Author ID: 133297

E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

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

This study was financially supported within the framework of the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, project entitled "Novel heterocyclic derivatives of methylene-active nitriles, thioamides, and selenamides: Synthesis, properties, and biological activity" (project code FREE-2023-0002), as well as by the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation, project entitled "Search for novel highly effective and safe medicinal agents among previously unknown domestically produced heterocyclic cyanothioacetamide derivatives" (project 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:

Bukhtoyarova Darya Romanovna

Junior Researcher at the Research Laboratory, Senior Laboratory Assistant at the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luke Lugansk State Medical University

291045, Russian Federation, Lugansk, 1G Quarter of 50th Anniversary of the Defence of Lugansk

Тел.: +7 (959) 1115848

E-mail: darya.rupengey.00@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

Поступила

05.03.25

Принята в печать

27.08.26

Submitted

05.03.25

Accepted

27.08.26