

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91>**ОЦЕНКА АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ**

Научная статья

Бибик И.В.^{1,*}¹ORCID : 0000-0003-4053-1431;¹ Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (dr.bibik.i.v[at]yandex.ru)

Аннотация

Поиск эффективных и безопасных лекарственных средств с жаропонижающей активностью и анальгетическими свойствами в настоящее время актуален в связи с увеличением распространенности острых вирусных инфекций и их осложнений. Целью исследования являлось изучение в опытах *in vivo* антипиретических свойств новых производных цианотиоацетамида, конденсированных 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов в классическом фармакологическом тесте «дрожжевой лихорадки». Методы. Из 340 новых производных цианотиоацетамида, полученных путем многокомпонентного химического синтеза на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля, используя программы виртуального биоскрининга Swiss Target Prediction, отобрано 10 образцов. Соединения вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до моделирования «дрожжевой лихорадки» – введения 20% суспензии пекарских дрожжей. Результаты. На основе установленной динамики изменения температуры тела крыс в условиях моделирования лихорадочной реакции выявлено, что наилучший результат в плане антипиретической активности показали производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с шифрами AZ023, AZ420 и AZ383, поскольку превосходят метамизол натрия по способности уменьшать температуру тела (более чем на 1 °С) и длительности эффекта (свыше 6 часов). Заключение. Обнаружены 3 новых производных цианотиоацетамида с высокой антипиретической активностью, перспективные для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: конденсированные тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины, антипиретические свойства.**AN EVALUATION OF ANTIPIRETTIC ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIEENO[2,3-B]PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES**

Research article

Bibik I.V.^{1,*}¹ORCID : 0000-0003-4053-1431;¹Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

* Corresponding author (dr.bibik.i.v[at]yandex.ru)

Abstract

At the present time, the search of effective and safe drugs with antipyretic activity and analgesic properties is relevant due to the increasing incidence of acute viral infections and their complications. The aim of this work was to study *in vivo* the antipyretic properties of new cyanothioacetamide derivatives, the condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines in the classical "yeast fever" pharmacological test. Methods. Ten samples were selected from 340 new cyanothioacetamide derivatives obtained by multicomponent chemical synthesis at Research Laboratory "ChemEx" of Vladimir Dal Leningrad State University using the virtual bioscanning software Swiss Target Prediction. The compounds were injected intragastrically in a dose of 5 mg/kg 1.5 hours before yeast fever, i.e. before injection of a 20% suspension of baker's yeast. Results. Based on the established dynamics of changes in body temperature in rats during the simulation of a febrile reaction, the best result in terms of antipyretic activity was demonstrated by derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines with code numbers AZ023, AZ420 and AZ383, as they surpassed sodium metamizole in their ability to reduce body temperature (by more than 1°C) and duration of effect (over 6 hours). Conclusion. Three new cyanothioacetamide derivatives with high antipyretic activity have been found, which are promising for further preclinical studies.

Keywords: condensed thienopyridines, 1,4-dihydrothiopyridines, antipyretic properties.**Введение**

Среди наиболее часто встречающихся клинических синдромов, требующих от врача рационального и быстрого реагирования, находится лихорадочный и острый болевой синдромы. Такие состояния пациента способны сопровождать большинство заболеваний, часто являясь причиной обращения за помощью к врачу. Лихорадка, будучи неспецифической защитной реакцией организма и сложным многокомпонентным процессом, формируется вследствие воздействия экзо- и эндопирогенов [1].

Лихорадка имеет определенные адаптивные эффекты: прямые и опосредованные бактериостатический и бактерицидный эффекты, потенцирование специфических и неспецифических факторов защиты, активацию неспецифической стресс-реакции. В диапазоне 39-40 °С достигаются бактериостатический и бактерицидный эффекты лихорадки подавлением деления и жизнедеятельности многих микроорганизмов. Обнаружение, инактивация/деструкция и элиминация чужеродных агентов инфекционного и неинфекционного происхождения

обеспечивается повышением эффективности как неспецифических (лизоцима, факторов комплемента, ИФН, фагоцитоза, катионных белков и др.), так и специфических (синтез Ig, образование Т-лимфоцитов, их активация и др.) механизмов [2], [17].

Лихорадка способна приводить к биологически отрицательным эффектам. Микробные эндо- и экзотоксины, чужеродные белки и другие соединения могут вызывать иммунопатологические процессы (аллергические реакции, иммунодефициты, болезни иммунной аутоагрессии), а также биологически нецелесообразные реакции (артериальную гипер- или гипотензию, изменение чувствительности к нейромедиаторам и гормонам, повышение проницаемости стенки сосудов и др.) [17], [18].

К развитию патологических состояний может привести функциональная перегрузка органов и физиологических систем, непосредственно включающихся в механизм развития лихорадки. Таким образом, могут развиваться коллапс, обморок или сердечная недостаточность при значительном повышении температуры тела, а также при её критическом падении; может нарушиться состояние системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции белков крови, микротромбов и даже ДВС-синдрома при инфекционной лихорадке с гипогидратацией (например, при холере) или массивном гемолизе эритроцитов (при малярии). Возможно и опосредованное расстройство функций органов и систем, непосредственно не участвующих в реализации лихорадочной реакции (например, системы пищеварения, что сопровождается ухудшением аппетита, нарушениями пищеварения, всасывания питательных веществ и похуданием пациента; нервной системы, часто сопровождающееся головной болью, иногда судорогами и галлюцинациями, нарушением рефлексов). Таким образом, лихорадке свойственно оказывать как положительные, так и отрицательные реакции в организме [3], [17], [18].

Лекарственные препараты из группы НПВС, наиболее часто применяемые с целью устранения лихорадочного синдрома, имеют ряд неблагоприятных действий, таких как ulcerогенность и гиперчувствительность; почечная недостаточность после длительного применения; нарушение функций ЦНС, печени и крови [4], [5], [6], [7]. Именно поэтому актуальной проблемой современной фармакологии является поиск новых жаропонижающих средств с минимальным количеством побочных действий [8], [17].

Особый интерес для современных научных исследований представляют новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида, поскольку цианотиоацетамид является легкодоступным и полифункциональным реагентом, широко применяемым в синтетической органической химии. Одним из важнейших направлений использования тиоамида является синтез широкого круга *S,N*-гетероциклических соединений, к значительным из которых следует отнести 3-циано-2(1*H*)-тионы [9], [10], [11], [12].

Высокоперспективными в настоящее время для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с разнообразными фармакодинамическими эффектами, включая анальгетический, являются производные цианотиоацетамида [18]. Изучая отдельные единичные публикации, установлено, что некоторым из них присуща высокая противовирусная активность, в частности, в отношении вирусов клещевого энцефалита и Повассан, и умеренная анти-ВИЧ-активность. Кроме того, отдельные соединения аналогичной химической структуры проявляют выраженные противовоспалительные и аналептические свойства [17]. Существенной особенностью производных цианотиоацетамида являются результаты проведенных исследования их острой пероральной токсичности *in vivo*, которые указывают на их низкую токсичность (4-5 класс токсичности).

В связи с этим нами был осуществлен предварительный отбор из 340 синтезированных на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля под руководством д.хим.н. проф. Кривоколыско С.Г. новых производных цианотиоацетамида образцов для экспериментов *in vivo*. Использованы on-line ресурсы: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute, OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics для определения наиболее перспективных соединений с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого, воспалительного или лихорадочного синдромов [14], [17], [18].

Общая схема синтеза вышеуказанных соединений представлена на рис. 1. Изначально дикетен 1 вводится в реакцию с 2,4-дихлоранилином 2, при этом с количественным выходом получен *N*-(2,4-дихлорфенил)ацетоацетамид 3. Последовательное взаимодействие цианотиоацетамида 4 с фурфуролом 5 и *N*-(2,4-дихлорфенил)ацетоацетамидом 3 в присутствии избытка *N*-метилморфолина (NMM) приводит к 6-метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолату *N*-метилморфолина 6. Реакция протекает как каскад процессов конденсации по Кнёвенагелю, присоединения по Михаэлю с последующей гетероциклизацией. *S*-Алкилирование полученного 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолату *N*-метилморфолина 6 продуктами хлорацетилирования первичных ароматических аминов, *N*-замещенными α -хлорацетамидами 7, протекает в водном этаноле в присутствии эквимольного количества КОН по обычному механизму нуклеофильного замещения SN2 и дает целевые продукты, 2-метил-6-[(2-оксо-2-{ариламино}этил)тио]-4-(2-фурил)-*N*-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамиды [9], [10], [13].

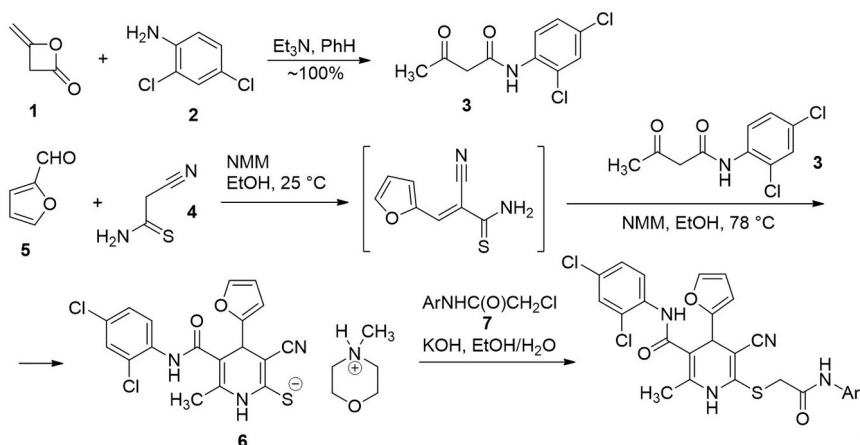
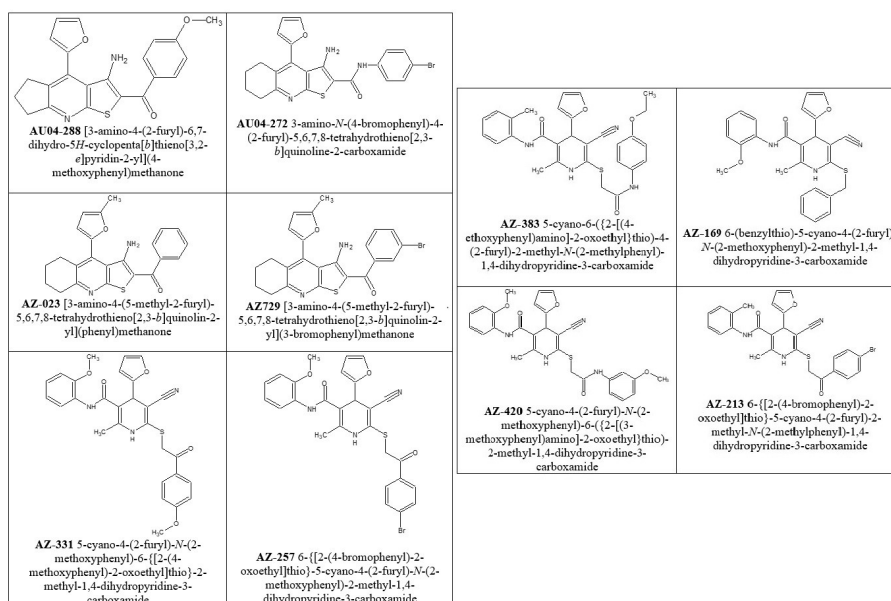


Рисунок 1 - Общая схема получения исследуемых производных цианоацетамида

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91.1>

В результате отобраны 10 образцов новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты, наиболее перспективных с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого синдрома *in vivo*. Соединения имеют такие лабораторные шифры: AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ420, AZ383, AZ729, AU04271 и AU04288. Биомишенями для них по результатам предикторного анализа являются арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, простагландинные, соматостатиновые, аденозиновые и каннабиноидные рецепторы [17].

Химические формулы новых гетероциклических соединений, отобранных таким образом, приведены ниже на рис. 2.

Рисунок 2 - Химические формулы исследуемых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридиновDOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91.2>

Методы и принципы исследования

Эксперимент проведен на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 250-280 грамм, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» в осенне-зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии. Рандомизацию было решено проводить методом «конвертов». В данном эксперименте применялись группы, состоящие из 10 животных, которые были разделены на интактную, контрольную (крысы, которым вводили 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно до моделирования теста), сравнения (референтную) (получавшие метамизол натрия) и 10 опытных групп, по количеству исследуемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина [17].

Настоящее экспериментальное исследование проводилось в полном соответствии с приказом №199н (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики) Минздрава РФ от 1.04.2016г. На протяжении времени

исследования животные были под наблюдением в условиях свободного доступа к пище и воде, согласно ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №1700-ст, от 20 ноября 2014 г.).

Проведенное исследование получило одобрение комиссии по биоэтике ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (Луганск, кв.50-летия Обороны Луганска, 1Г), протокол №6 от 01.11.2021г.

Антипиретическая активность выявлялась в процессе проведения исследования на модели «дрожжевой» лихорадки, которую удалось воспроизвести в экспериментальных условиях путем подкожного введения 20% суспензии пекарских дрожжей, руководствуясь рекомендациям по проведению доклинических исследований новых биологически активных веществ [15], [16]. Ректальная температура измерялась электронным термометром до введения пиррогена, а также спустя 18 часов после его введения. Зафиксировав индукцию лихорадки, приступили к внутрижелудочному введению исследуемых веществ в дозировке 5 мг/кг. Оценка антипиретического эффекта проводилась спустя 2, 4, 6 и 8 часов, путем измерения ректальной температуры электронным термометром. Животным контрольной группы в эквивалентном количестве вводился 0,9% раствор натрия хлорида [15], [16]. В роли «препарат сравнения» для крыс референтной группы применялся метамизол натрия – Анальгин (ОАО «Фармстандарт») в дозировке 7 мг/кг. Десять образцов оригинальных вновь синтезированных соединений вводили через желудочный зонд в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до моделирования в экспериментальных условиях лихорадочной реакции [17].

Достоверность отличий между группами рассчитывали, используя непараметрический критерий Краскела-Уоллиса в сравнении с контрольной группой животных. Доля ложных отклонений гипотез (fdr) полученных достоверных вероятностей была определена с помощью метода Бенджамини-Хохберга. Для построения графиков и установления степени достоверности различий мы использовали язык R (версия 4.2.2), программы R-studio и R библиотеки ggstatsplot (версия 0.11.0) и ggpubr (версия 0.6.0).

Основные результаты и обсуждения

Результаты измерений температуры тела животных всех экспериментальных групп в начале опыта приведены на рис. 3. Как показали полученные данные, введение 20% взвеси пекарских дрожжей привело к стойкой лихорадке у крыс. Воссоздание в эксперименте «дрожжевой» лихорадки способствовало резкому росту температуры тела подопытных животных до значений 38,5–39,2°C.

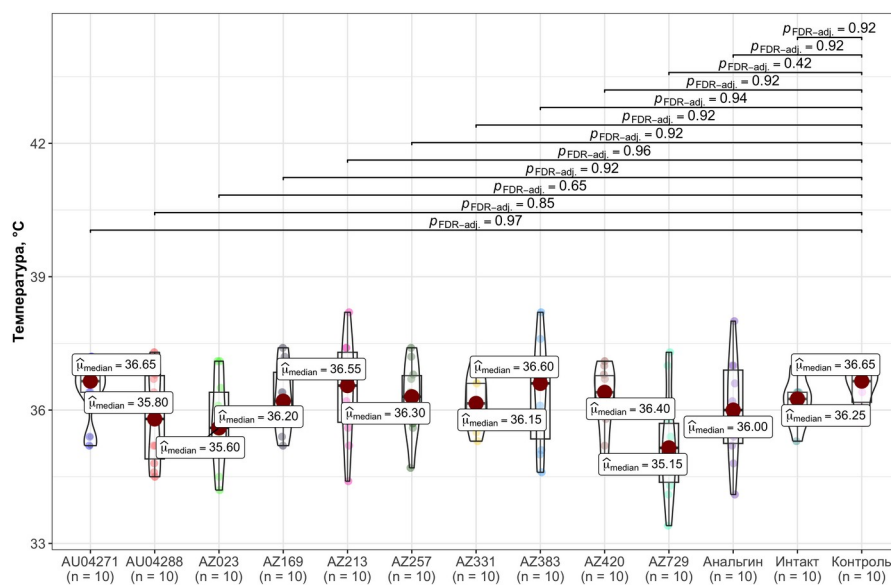


Рисунок 3 - Температура тела крыс всех экспериментальных групп до введения пиррогена

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91.3>

Примечание: уровень статистической значимости указан в верхней части рисунка по сравнению с показателями контрольной группы

Данные измерения температуры тела крыс через 2 часа после индуцирования лихорадки приведены на рис. 4. Так, схожие с таковой в контрольной группе значения температуры (38,3°C) тела крыс нами зафиксированы у животных, получавших для фармакокоррекции лихорадочного синдрома новые гетероциклическое соединение с шифром AU04288 и AZ331.

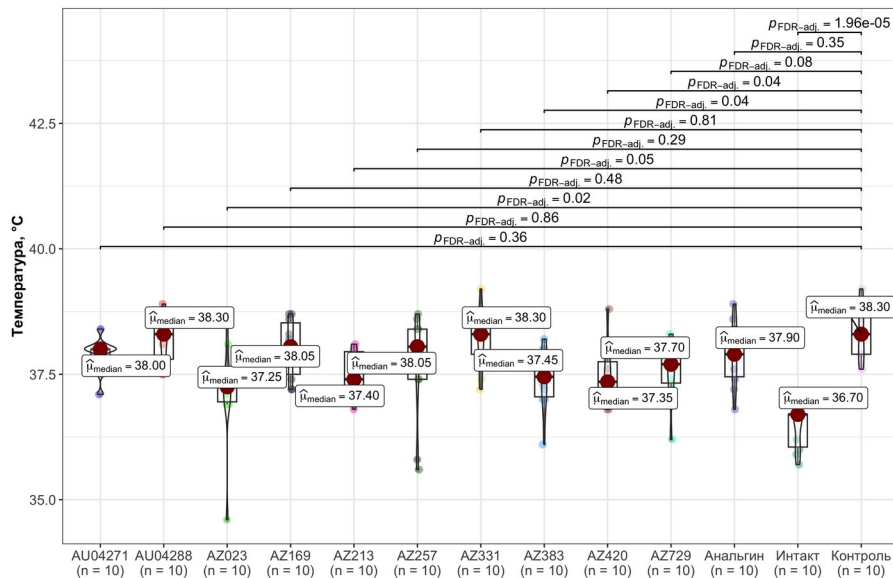


Рисунок 4 - Температура тела крыс всех экспериментальных групп через 2 часа после введения пирогена
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91.4>

Примечание: уровень статистической значимости указан в верхней части рисунка по сравнению с показателями контрольной группы

Животные опытных групп, получавшие производное тиенопиридина с шифром AZ023 и 1,4-дигидропиридина с шифром AZ420 на раннем сроке имели температуру тела 37,25°C и 37,35°C соответственно, что почти на градус меньше, чем у крыс без фармакологической коррекции.

Сравнивая на диаграмме (рис. 5) значения температуры тела подопытных животных всех экспериментальных групп с контрольными значениями через 4 часа после индукции лихорадки, можно констатировать, что на этом сроке у восьми из десяти исследуемых новых гетероциклических соединений нами выявлены жаропонижающие свойства. Наиболее выраженная способность к уменьшению проявлений лихорадки обнаружена у производных дигидропиридина с шифрами AZ383 и AZ420, а также у деривата тиенопиридина с шифром AZ023, поскольку к этому сроку наблюдения температура тела животных снизилась до 37,15°C, 36,75°C и 36,8°C, соответственно.

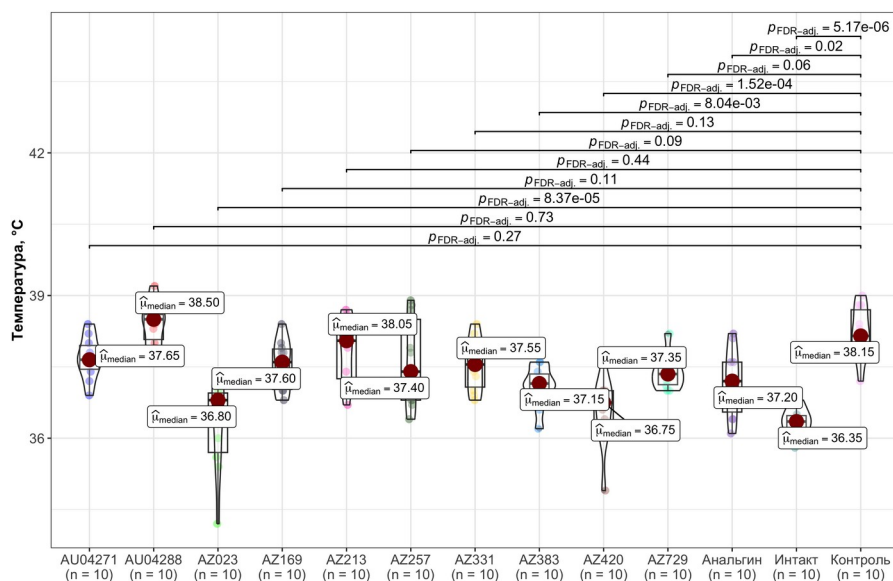


Рисунок 5 - Температура тела крыс всех экспериментальных групп через 4 часа после введения пирогена
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91.5>

Примечание: уровень статистической значимости указан в верхней части рисунка по сравнению с показателями контрольной группы

Спустя 6 часов после индукции лихорадки ректальная температура крыс контрольной группы составляет 38,15 °C (рис. 6). В группе сравнения зарегистрированы значение этого показателя на уровне 37,5 °C. Эффективнее метамизола в условиях проводимого эксперимента оказались образцы новых органических соединений с шифрами AZ729, AZ023, AZ383 и AZ420.

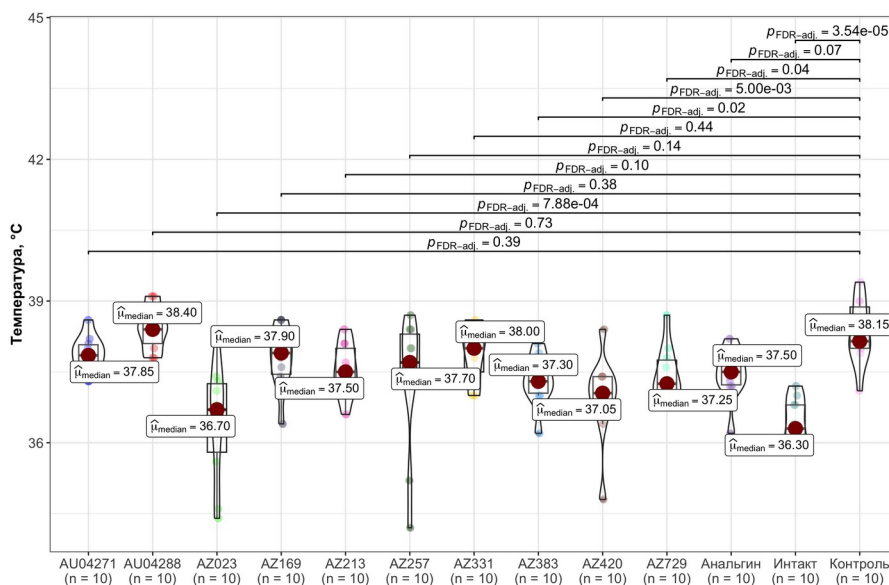


Рисунок 6 - Температура тела крыс всех экспериментальных групп через 6 часов после введения пирогена
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91.6>

Примечание: уровень статистической значимости указан в верхней части рисунка по сравнению с показателями контрольной группы

Как видно из приведенных ниже на рис. 7 данных, через 8 часов после индукции лихорадка жаропонижающая активность препарата-сравнения снижается. Однако на этом сроке наблюдения восемь из исследуемых образцов новых дериватов тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов проявляют антипиретическую активность. Максимально выраженными свойствами к устранению лихорадочного синдрома обладают производный тиенопиридина с шифром AZ023, а также дериваты дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ420 и AZ383, поскольку крысы соответствующих опытных групп имели температуру тела на уровне таковой у животных интактной группы.

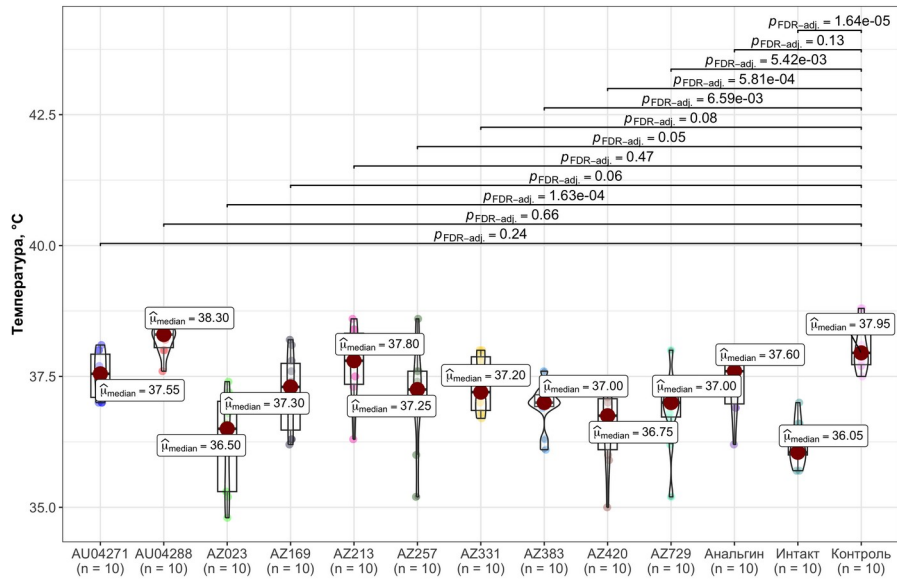


Рисунок 7 - Температура тела крыс всех экспериментальных групп через 8 часов после введения пирогена
 DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91.7>

Примечание: уровень статистической значимости указан в верхней части рисунка по сравнению с показателями контрольной группы

В таблице 1 приведены основные показатели статистической обработки полученных данных (средние значения, доверительные вероятности). Нормальность распределения данных была удовлетворительной.

Таблица 1 - Показатели средних значений и доверительных вероятностей полученных в ходе эксперимента данных

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.91.8>

| Исследуемая группа животных | До введения пирогена | | Через 2 часа после введения пирогена | | Через 4 часа после введения пирогена | | Через 6 часов после введения пирогена | | Через 8 часов после введения пирогена | |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| | Среднее значение | Доверительные вероятности | Среднее значение | Доверительные вероятности | Среднее значение | Доверительные вероятности | Среднее значение | Доверительные вероятности | Среднее значение | Доверительные вероятности |
| Интактная | 36,4 | 3,70E-04 | 36,42 | 1,47E-04 | 36,39 | 2,04E-04 | 36,31 | 1,51E-04 | 36,19 | 1,50E-04 |
| Контроль | 38,36 | 1 | 38,34 | 1 | 38,32 | 1 | 38,22 | 1 | 38,07 | 1 |
| Анальгин | 37,64 | 0,025083193 | 37,91 | 0,15928133 | 37,46 | 0,008926793 | 37,18 | 0,00497612 | 37,41 | 0,02777271 |
| AZ383 | 37,66 | 0,025028058 | 37,42 | 0,008031598 | 37,32 | 0,003117462 | 37,09 | 4,80E-04 | 36,93 | 1,97E-04 |
| AZ023 | 37,55 | 0,020603236 | 37,18 | 0,00357271 | 36,43 | 0,001132354 | 36,32 | 2,33E-04 | 36,21 | 1,54E-04 |
| AZ420 | 37,54 | 0,016881711 | 37,47 | 0,004495125 | 36,96 | 0,002143451 | 36,56 | 2,02E-04 | 36,55 | 1,55E-04 |
| AZ257 | 37,51 | 0,020747459 | 37,64 | 0,184716936 | 37,28 | 0,094801249 | 37,58 | 0,095177 | 37,14 | 0,01251135 |
| AZ213 | 37,55 | 0,013696589 | 37,51 | 0,006441481 | 37,54 | 0,02303103 | 37,85 | 0,24008055 | 37,72 | 0,32319135 |
| AZ331 | 37,83 | 0,093548113 | 38,18 | 0,647666357 | 37,9 | 0,196052754 | 37,55 | 0,01875025 | 37,34 | 0,01866076 |
| AZ729 | 37,25 | 0,016964913 | 37,57 | 0,013911343 | 37,46 | 0,007984101 | 37,38 | 0,0027348 | 36,85 | 7,44E-04 |
| AZ169 | 38 | 0,323191355 | 38 | 0,255404919 | 37,8 | 0,14969654 | 37,52 | 0,01214856 | 37,21 | 0,01537038 |
| AU04271 | 37,82 | 0,08729117 | 37,89 | 0,158486442 | 37,84 | 0,074562013 | 37,68 | 0,03328417 | 37,53 | 0,02747786 |
| AU04288 | 37,87 | 0,160391585 | 38,18 | 0,495154535 | 38,42 | 0,732566827 | 38,43 | 0,46982333 | 38,23 | 0,30437842 |

Заключение

Таким образом, на основе установленной динамики изменения температуры тела крыс в условиях моделирования лихорадочной реакции выявлено, что наилучший результат в плане антипиретической активности показали производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с шифрами AZ023, AZ420 и AZ383, поскольку превосходят метамизол натрия по степени выраженности (более чем на 1 °C) и длительности (свыше 6 часов).

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Делягин В.И. Патогенез лихорадки и патогенетически обоснованный выбор антипиретических средств. / В.И. Делягин // *Врач*. — 2016. — 12. — с. 30-37.
2. Орлова Т.В. Сравнительное изучение жаропонижающего действия нестероидных противовоспалительных средств при внутрижелудочном и ректальном введении. / Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, М.В. Покровский и др. // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2012. — 2(131). — с. 134-137.
3. Низов А.А. Лихорадка неясного генеза: учебно-методическое пособие для студентов лечебного факультета / А.А. Низов, Н.С. Асфандиярова, Э.И. Колдынская — Рязань: РИО РязГМУ, 2015. — 137 с.
4. Лесная О.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: более 30 лет на пике актуальности. / О.А. Лесная // *Трудный пациент*. — 2018. — 11(16). — с. 45-49.
5. Пахомова И.Г. Нестероидные противовоспалительные средства: фокус на безопасность при выборе препарата. / И.Г. Пахомова, Е.Ю. Павлова // *Consilium medicum. Неврология*. — 2014. — 1. — с. 30-34.
6. Каратеев А.Е. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. / А.Е. Каратеев, Е.В. Мороз, Е.В. Крюков // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — 47(6). — с. 559-567. — DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-048
7. Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика). / О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2020. — 8(2). — с. 57-65. — DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-57-65
8. Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек. / О.Д. Остроумова, М.В. Клепикова // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2021. — 9(3). — с. 117-127. — DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127
9. Доценко В.В. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,Se,N-содержащих гетероциклов. / В.В. Доценко, К.А. Фролов, Е.А. Чигорина и др. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2019. — 4. — с. 691-707.
10. Krivokolysko D.S. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydrnicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydrnicotinonitriles: Synthesis, Structure, and Analgesic Activity / D.S. Krivokolysko, V.V. Dotsenko, E.Yu. Bibik et al. // *Russian Journal of General Chemistry*. — 2021. — Vol. 91. — 9. — p. 1646-1660. — DOI: 10.1134/S1070363221090073
11. Norman D.D. Autotaxin Inhibition: Development and Application of Computational Tools to Identify Site-selective Lead Compounds / D.D. Norman, A. Ibezim, W.E. Scott et al. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 2013. — Vol. 21. — 17. — p. 5548-5560. — DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
12. Khan M.M. Recent Developments in Multicomponent Synthesis of Structurally Diversified Tetrahydropyridines / M.M. Khan, S. Khan, S. Iqbal // *RSC Advances*. — 2016. — Vol. 6. — 48. — p. 42045-42061. — DOI: 10.1039/c6ra06767k
13. Gouda M.A. Chemistry of 2-Amino-3-cyanopyridines / M.A. Gouda, M.A. Berghot, G.E. Abd El Ghani et al. // *Synthetic Communication*. — 2014. — Vol. 44. — 3. — p. 297-330. — DOI: 10.1080/00397911.2013.823549
14. Gfeller D. SwissTargetPrediction: a Web Server for Target Prediction of Bioactive Small Molecules / D. Gfeller, A. Grosdidier, M. Wirth et al. // *Nucleic Acids Research*. — 2014. — Vol. 42. — 1. — p. 32-39. — DOI: 10.1093/nar/gku293
15. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачев — М.: Профиль, 2010. — 173 с.
16. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств / Р.У. Хабриев — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
17. Биби́к, И.В. Антиноцицептивные свойства новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов в эксперименте / И.В. Биби́к, Е.Ю. Биби́к, К.А. Фролов и др. // *Бюллетень медицинской науки*. — 2023. — 1(29). — с. 5-15. — DOI 10.31684/25418475-2023-1-5
18. Биби́к Е.Ю. Изучение антипиретической активности производных 1,4-дигидропиридина / Е.Ю. Биби́к, Н.А. Токарь, Ю.С. Вендиктова и др. // *Верхневолжский медицинский журнал*. — 2022. — Т. 21. — 4. — с. 32-35.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Delyagin V.I. Patogenez lixoradki i patogeneticheski obosnovannyj vybor antipireticheskix sredstv [Pathogenesis of Fever and Pathogenetically Justified Choice of Antipyretic Agents]. / V.I. Delyagin // Vrach [Doctor]. — 2016. — 12. — p. 30-37. [in Russian]
2. Orlova T.V. Cravnitel'noe izuchenie zharoponizhayushhego dejstviya nesteroidny'x protivovospalitel'ny'x sredstv pri vnutrizheludochnom i rektal'nom vvedenii [A Comparative Study of Antipyretic Effect of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs with Intragastric and Rectal Administration]. / T.V. Orlova, T.A. Pankrusheva, M.V. Pokrovskij et al. // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. — 2012. — 2(131). — p. 134-137. [in Russian]
3. Nizov A.A. Lixoradka neyasnogo geneza: uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov lechebnogo fakul'teta [Fever of Unclear Genesis: an educational and methodological guide for students of the Faculty of Medicine] / A.A. Nizov, N.S. Asfandiyarova, E.I. Koldy'nskaya — Ryazan': RIO RyazGMU, 2015. — 137 p. [in Russian]
4. Lesnaya O.A. Nesteroidny'e protivovospalitel'ny'e preparaty': bolee 30 let na pike aktual'nosti [Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: More than 30 Years at the Peak of Relevance]. / O.A. Lesnaya // Trudnyj pacient [Difficult Patient]. — 2018. — 11(16). — p. 45-49. [in Russian]
5. Paxomova I.G. Nesteroidny'e protivovospalitel'ny'e sredstva: fokus na bezopasnost' pri vy'bore preparata [Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Focus on Safety when Whoosing a Drug]. / I.G. Paxomova, E.Yu. Pavlova // Consilium medicum. Nevrologiya [Consilium medicum. Neurology]. — 2014. — 1. — p. 30-34. [in Russian]
6. Karateev A.E. Porazhenie tonkoj kishki, associirovannoe s priemom nesteroidny'x protivovospalitel'ny'x preparatov [Lesion of the Small Intestine Associated with the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs]. / A.E. Karateev, E.V. Moroz, E.V. Kryukov // Al'manax klinicheskoy mediciny' [Almanac of Clinical Medicine]. — 2019. — 47(6). — p. 559-567. — DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-048 [in Russian]
7. Ostroumova O.D. Lekarstvenno-inducirovannaya serdechnaya nedostatochnost' (chast' 2: mexanizmy' razvitiya, klinicheskaya kartina, differencial'naya diagnostika, faktory' riska, lechenie i profilaktika) [Drug-induced Heart Failure (Part 2: mechanisms of development, clinical picture, differential diagnosis, risk factors, treatment and prevention)]. / O.D. Ostroumova, I.V. Goloborodova // Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and Risk of Pharmacotherapy]. — 2020. — 8(2). — p. 57-65. — DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-57-65 [in Russian]
8. Ostroumova O.D. Lekarstvenno-inducirovannoe ostroe povrezhdenie pochek [Drug-induced Acute Kidney Injury]. / O.D. Ostroumova, M.V. Klepikova // Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and Risk of Pharmacotherapy]. — 2021. — 9(3). — p. 117-127. — DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127 [in Russian]
9. Docenko V.V. Novy'e vozmozhnosti reakcii Mannixa v sinteze S,Se,N-soderzhashhix geterociklov [New Possibilities of the Mannich Reaction in the Synthesis of S,Se,N-containing Heterocycles]. / V.V. Docenko, K.A. Frolov, E.A. Chigorina et al. // Izvestiya Akademii nauk. Seriya ximicheskaya [Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical Series]. — 2019. — 4. — p. 691-707. [in Russian]
10. Krivokolysko D.S. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydrionicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydrionicotinonitriles: Synthesis, Structure, and Analgesic Activity / D.S. Krivokolysko, V.V. Dotsenko, E.Yu. Bibik et al. // Russian Journal of General Chemistry. — 2021. — Vol. 91. — 9. — p. 1646-1660. — DOI: 10.1134/S1070363221090073
11. Norman D.D. Autotaxin Inhibition: Development and Application of Computational Tools to Identify Site-selective Lead Compounds / D.D. Norman, A. Ibezim, W.E. Scott et al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry. — 2013. — Vol. 21. — 17. — p. 5548-5560. — DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
12. Khan M.M. Recent Developments in Multicomponent Synthesis of Structurally Diversified Tetrahydropyridines / M.M. Khan, S. Khan, S. Iqbal // RSC Advances. — 2016. — Vol. 6. — 48. — p. 42045-42061. — DOI: 10.1039/c6ra06767k
13. Gouda M.A. Chemistry of 2-Amino-3-cyanopyridines / M.A. Gouda, M.A. Berghot, G.E. Abd El Ghani et al. // Synthetic Communication. — 2014. — Vol. 44. — 3. — p. 297-330. — DOI: 10.1080/00397911.2013.823549
14. Gfeller D. SwissTargetPrediction: a Web Server for Target Prediction of Bioactive Small Molecules / D. Gfeller, A. Grosdidier, M. Wirth et al. // Nucleic Acids Research. — 2014. — Vol. 42. — 1. — p. 32-39. — DOI: 10.1093/nar/gku293
15. Karkishhenko N.N. Al'ternativy' biomediciny'. Rukovodstvo po laboratorny'm zhivotny'm i al'ternativny'm modelyam v biomedicinskix texnologiyax [Alternatives to Biomedicine. A guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technologies] / N.N. Karkishhenko, S.V. Grachev — M.: Profil', 2010. — 173 p. [in Russian]
16. Xabriev R.U. Rukovodstvo po e'ksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novy'x farmakologicheskix sredstv [Guidelines for the Experimental (preclinical) Study of New Pharmacological Agents] / R.U. Xabriev — M.: Medicina, 2005. — 832 p. [in Russian]
17. Bibik I.V. Antinociceptivnye svoystva novyh proizvodnyh kondensirovannyh 3-aminotieno[2,3-b]piridinov i 1,4-digidropiridinov v eksperimente [Antinociceptive Properties of New Derivatives of Condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines in an Experiment] / I.V. Bibik, E.Yu. Bibik, K.A. Frolov et al. // Byulleten' medicinskoj nauki [Bulletin of Medical Science]. — 2023. — 1(29). — p. 5-15. — DOI 10.31684/25418475-2023-1-5
18. Bibik E.Yu. Izuchenie antipireticheskoy aktivnosti proizvodnyh 1,4-digidrotiopiridina [The study of the Antinecrotic Activity of 1,4-dihydropyridine Derivatives] / E.Yu. Bibik, N.A. Tokar, Yu.S. Venediktov et al. // Verkhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Verkhnevolzhskiy Medical Journal]. — 2022. — Vol. 21. — 4. — p. 32-35. [in Russian]