

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68>

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Научная статья

Бибик И.В.¹, Бибик Е.Ю.², Моисеева И.Я.³, Кривоколыско С.Г.⁴, Павлюченко А.А.^{5,*}

¹ ORCID : 0000-0003-4053-1431;

² ORCID : 0000-0001-7470-608X;

³ ORCID : 0000-0003-1168-2871;

⁴ ORCID : 0000-0001-9879-9217;

⁵ ORCID : 0009-0000-4874-6942;

^{1, 2, 4, 5} Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, Российская Федерация

³ Пензенский государственный университет, Пенза, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (anastasiapavluenko890[at]gmail.com)

Аннотация

Новые производные цианотиоацетамида представляют собой потенциально многообещающий класс соединений с противовоспалительными свойствами, которые могут быть эффективными в лечении остеомиелита, остающимся одной из актуальных проблем в практике врачей-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. Выбор модели бисфосфонат-ассоциированного остеомиелита обусловлен широким применением бисфосфонатов для лечения заболеваний скелета, характеризующихся повышенной резорбцией костей, наличием риска развития остеонекроза челюсти как осложнения терапии бисфосфонатами после любой хирургической стоматологической процедуры и значимостью воспаления в патогенезе данного осложнения.

Полученные нами результаты экспериментальных исследований на модели бисфосфонат-обусловленного остеомиелита показали отчетливо выраженную противовоспалительную активность синтезированных нами новых производных цианотиоацетамида, превышающую таковую нимесулида. Рентгенографическое исследование нижней челюсти выявило способность новых гетероциклических соединений дериватов дигидропиридина, тиодиазина и тиенопиридина, применяемых в дозе 2,5 мг/кг внутривенно на протяжении 2 недель, предотвращать появление очагов деструкции костной ткани после бисфосфонат-обусловленного остеомиелита.

Наиболее выраженные противовоспалительные свойства на модели медикаментозного остеомиелита обнаружены у производных цианотиоацетамида под шифрами CV-131, TD-0331, AZ-023 и Mar-075.

Ключевые слова: остеомиелит нижней челюсти, бисфосфонаты, производные цианотиоацетамида, экспериментальное моделирование, противовоспалительная активность.

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES IN DRUG-INDUCED OSTEOMYELITIS OF THE MANDIBLE

Research article

Bibik I.V.¹, Bibik Y.Y.², Moiseeva I.Y.³, Krivokolisko S.G.⁴, Pavlyuchenko A.A.^{5,*}

¹ ORCID : 0000-0003-4053-1431;

² ORCID : 0000-0001-7470-608X;

³ ORCID : 0000-0003-1168-2871;

⁴ ORCID : 0000-0001-9879-9217;

⁵ ORCID : 0009-0000-4874-6942;

^{1, 2, 4, 5} Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

³ Penza State University, Penza, Russian Federation

* Corresponding author (anastasiapavluenko890[at]gmail.com)

Abstract

New cyanothioacetamide derivatives represent a potentially promising class of compounds with anti-inflammatory properties that may be effective in the treatment of osteomyelitis, which remains one of the urgent problems in the practice of dentists and maxillofacial surgeons. The choice of the bisphosphonate-associated osteomyelitis model is due to the wide use of bisphosphonates for the treatment of skeletal diseases characterized by increased bone resorption, the presence of the risk of osteonecrosis of the jaw as a complication of bisphosphonate therapy after any surgical dental procedure and the importance of inflammation in the pathogenesis of this complication.

The results of our experimental studies on the model of bisphosphonate-mediated osteomyelitis showed a distinctly pronounced anti-inflammatory activity of the new cyanothioacetamide derivatives synthesised by us, exceeding that of nimesulide. Radiographic research of the mandible showed the ability of new heterocyclic compounds derivatives of dihydropyridine, thiodiazine and thienopyridine, used at a dose of 2.5 mg/kg intragastrically for 2 weeks, to prevent the appearance of foci of bone tissue destruction after bisphosphonate-mediated osteomyelitis.

The most significant anti-inflammatory properties in the drug-induced osteomyelitis model were found for cyanothioacetamide derivatives under the codes CV-131, TD-0331, AZ-023 and Mar-075.

Keywords: osteomyelitis of the mandible, bisphosphonates, cyanothioacetamide derivatives, experimental modelling, anti-inflammatory activity.

Введение

Целью работы являлся анализ клинической картины медикаментозного бисфосфонат-обусловленного остеомиелита нижней челюсти, а также изучение противовоспалительной активности новых производных цианотиоацетамида.

Бисфосфонаты (БФ) являются ведущими препаратами для лечения заболеваний скелета, характеризующихся повышенной резорбцией костей, включая метастатические заболевания костей, множественную миелому, болезнь Педжета, остеопороз и другие [1], [2]. БФ прочно связываются с кристаллами гидроксипатита, ингибируют его распад, усиливают апоптоз остеокластов, эффективно подавляя резорбцию костной ткани, особенно в местах активного ремоделирования [1]. Длительное применение препаратов данной группы сопряжено с возможностью развития ряда патологических состояний, среди которых одним из наиболее серьезных является медикаментозный остеонекроз челюсти, который может возникнуть после любой хирургической стоматологической процедуры; наибольший риск имеют пациенты, получающие высокие дозы БФ внутривенно [3], [4].

Остеонекроз развивается в челюсти, поскольку эта кость имеет более высокую скорость ремоделирования, что делает ее более подверженной воздействию БФ [3]. Чрезмерное подавление БФ ремоделирования в челюсти, наряду с их антиангиогенными эффектами, приводит к постарению кости, гиперминерализации, накоплению микроповреждений, повышенной хрупкости [5]. Кроме того, БФ косвенно нарушают функцию остеобластов, препятствуя дифференцировке последних, что в конечном итоге ухудшает способность кости к заживлению, особенно в области, которая была травмирована или подвергнута хирургическому лечению и увеличивает риск остеонекроза [6], [7].

БФ также оказывают прямое токсическое действие на мягкие ткани [8], вызывая старение кератиноцитов полости рта, подавляя жизнеспособность клеток и миграцию кератиноцитов и фибробластов, апоптоз и некроз [9]. ВР нарушает иммунный гомеостаз слизистой оболочки полости рта, что приводит к длительному воспалению и замедленному восстановлению тканей [10]. Многочисленными исследованиями было подтверждено, что воспаление – это патологическая характеристика бисфосфонат-обусловленного остеомиелита челюсти [11], [12], [13], что, наряду с широким применением бисфосфонатов для лечения заболеваний скелета, характеризующихся повышенной резорбцией костей, послужило основанием для выбора экспериментальной модели. По мере увеличения числа пожилых людей увеличивается распространенность заболеваний костей, и ожидается, что назначение бисфосфонатов и осложнения, возникающие в результате их использования, останутся высокими.

Производные цианотиоацетамида представляют собой перспективный класс органических соединений, которые могут иметь разнообразные химические структуры и свойства [14], [16], [18], [20]. Что касается биологических свойств производных цианотиоацетамида, то некоторые из них, по данным литературы и наших исследований, могут обладать болеутоляющей, антимикробной, противовоспалительной, гепатопротекторной, антиоксидантной и противоопухолевой активностью, что делает их интересными для медицинского применения и исследований в области фармацевтики. На эти эффекты разнообразных дериватов цианотиоацетамида указывают и результаты виртуального биоскрининга и предикторного анализа. В ходе проведенных скрининговых исследований *in silico* были выявлены потенциальные биологические мишени для 5 новых исследуемых дигидропиридинов. Их перечень достаточно обширен, среди них: фосфолипаза А2 (sPLA2); фосфодиэстеразы (PDE10A, PDE1A); тирозин-протеинкиназы (JAK1, JAK2, JAK3, TNK2); аденозиновые (A1 и A2) рецепторы; арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5); циклооксигеназа-2 (PTGS2). Важно подчеркнуть, что органические соединения указанной химической структуры близки к природным веществам, поэтому обладают низкой токсичностью как в опытах *in silico*, так и *in vivo*.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта являются наиболее распространенной причиной прекращения приема пероральных бисфосфонатов. Риск увеличивается у пациентов, которые принимают сопутствующие НПВП.

Методы и принципы исследования

Эксперимент реализован на 70 белых беспородных крысах-самцах массой 270-300 г. в зимне-весенний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ. Животные получены из вивария вуза, где находились под карантинным наблюдением в течение 2 недель до начала эксперимента. Условия содержания крыс соответствовали стандартным требованиям: температура окружающей среды – 22-24° С; режим освещения – естественный; относительная влажность воздуха – 40-50% свободный доступ к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с правилами качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997) и были одобрены локальным этическим комитетом. Перед началом опыта все лабораторные животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова. После взвешивания на электронных весах были сформированы однородные по массе (разница не более 10%), поведению и состоянию контрольная и 6 опытных групп методом случайной выборки:

- Контрольная группа №1, животные, которые получали еженедельно в течение месяца внутривенно 0,9% раствор NaCl в объеме 0,5 мл.

- Опытные группы № 2-7, животным которых еженедельно в течение месяца внутривенно вводился препарат золедроновой кислоты в дозировке 0,017мг/ 300г. Доза золедроновой кислоты была рассчитана методом прямого

межвидового переноса доз, выраженных в мг/кг. При переносе были учтены все аспекты ФК, включая абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию, а также имеющиеся данные по фармакологическим и токсическим эффектам препарата.

Через 1 месяц от начала эксперимента была проведена операция по препарированию нижней челюсти. Для вхождения в наркоз животные получали внутривенно 0,5-0,7 мл 0,1% раствора Тиопентала натрия. После этого производилось отслаивание слизистого лоскута и препарирование фронтального сегмента нижней челюсти на 0,2 мм дистальнее правого нижнего резца (рис.1).



Рисунок 1 - Моделирование на начальных этапах медикаментозного остеомиелита крысам опытных групп
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.1>

Примечание: операция по препарированию сегмента нижней челюсти с целью развития бисфосфонат-обусловленного остеомиелита и анализа противовоспалительных свойств новых производных цианотиоацетамида

Животные находились на стерильном стандартном твердом корме для грызунов и стерильной воде, за исключением первых 72 часов после операции, когда пища была мягкой, что необходимо для послеоперационного восстановления и облегчения ее приема. Для чистоты эксперимента в течение первых двух недель животным не вводились противовоспалительные и антибактериальные препараты. Рентгенографическое исследование головы и шеи проводилось через 2 недели после оперативного вмешательства на цифровом рентгеновском аппарате «Вател 1» с рентгеновской трубкой TOSCIBA D-124.

Спустя две недели после хирургического вмешательства с появлением первых симптомов остеомиелита была начата фармакологическая коррекция смоделированного патологического состояния, которая проводилась в опытных группах № 2-6 различными производными α -цианотиоацетамида, синтезированными нами на базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Владимира Даля» МОН РФ, а в группе № 7 – препаратом сравнения нимесулид. Дозы производных α -цианотиоацетамида (изучаемых дериватов дигидропиридина и тиенопиридина) и нимесулида в нашем исследовании составили 2,5 мг/кг. В ранее проведенных исследованиях именно в диапазоне доз от 1 до 5 мг соединения этой структуры оказывали выраженный противовоспалительный и анальгетический эффекты. И это составляет от 1/100 от LD50. Исследуемые

соединения и препарат сравнения вводились ежедневно в течение двух недель интрагастрально с помощью шприцев объемом 1 мл (минимальный объем для снижения потерь дисперсной фазы во время введения) через зонд размером 1,2 мм на 65 мм. Животные контрольной группы получали внутригастрально 0,9% раствор NaCl в объеме 1 мл. Для приготовления растворов были использованы лабораторные принадлежности и посуда, предварительно простерилизованные термически или химически, в том числе ступки и пестики различных размеров, мерные цилиндры, шпатели, колбы и т.д.

Химические формулы новых гетероциклических соединений, изучаемых в эксперименте, приведены ниже на рис. 2.

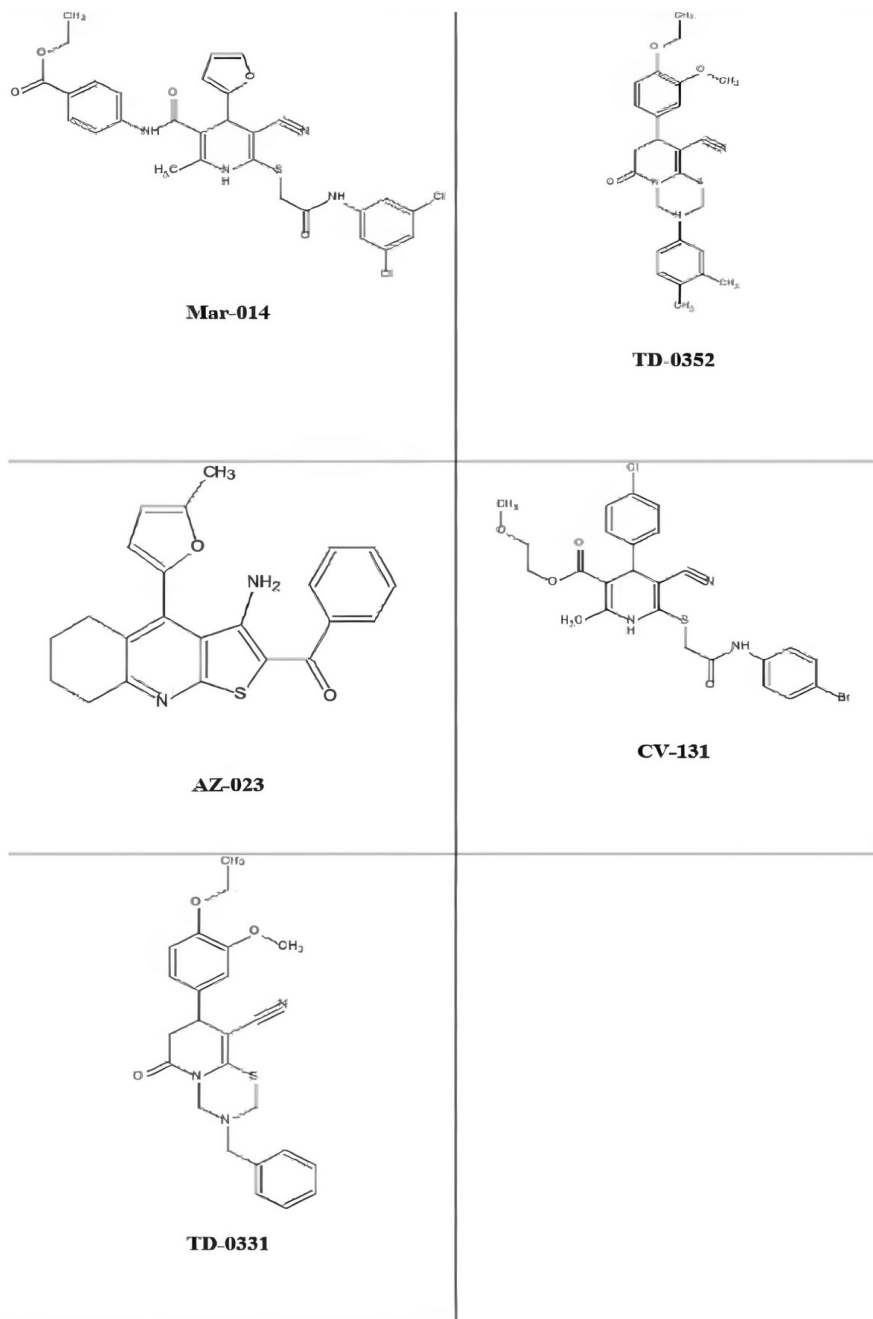


Рисунок 2 - Строение молекул изучаемых новых оригинальных производных цианотиацетамида
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.2>

Примечание: химическая структура производных цианотиацетамида

Далее были оценены результаты исследования, отслежена частота встречаемости гнойных осложнений и уровень смертности во всех группах. По истечении срока наблюдения животные (опытных и контрольной групп) были выведены из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со стандартами GLP) путем внутрибрюшинного введения 5% раствора тиопентала натрия из расчета 1 мл на 100 грамм веса животного. При выведении животных из эксперимента производился забор челюстей крыс, содержащих зубы и ткани пародонта, для

патоморфологических исследований, кровь из бедренной вены использовали для исследования общего количества лейкоцитов, на основании чего можно судить об уровне воспалительной реакции в организме испытуемых животных. Результаты клинических исследований крови животных опытных групп представлено в таблице №2, 3. Оценку состояния массы тела, внешнего вида, поведения, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек подопытных животных проводили в течение всего периода наблюдения. Взвешивание проводилось еженедельно на протяжении всего эксперимента.

Достоверность различий экспериментальных данных для групп ($n < 20$) определялась с помощью среднего арифметического \bar{x} ; дисперсии значений σ^2 вокруг среднего арифметического, среднеквадратического отклонения S в онлайн-калькуляторе allcalc.ru, а также средние значения разности групп сравнения и исследуемых образцов. Однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации V (при $V < 33\%$ совокупность данных считалась однородной). В непараметрической статистике применялся критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed rank test), который применяется в зависимости от числа групп исследования, связанности выборок и необходимости внесения поправки на множественные сравнения. Статистический критерий Уилкоксона позволял сравнить две связанные (зависимые) выборки по количественному и порядковому признаку.

Основные результаты

В динамике наблюдения за животными при оценке массы тела крыс всех исследуемых групп были получены результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты еженедельного взвешивания животных в ходе эксперимента

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.3>

№ группы	Вес в начале эксперимента, гр.	1 неделя, гр.	2 неделя, гр.	3 неделя, гр.	4 неделя, гр.	5 неделя, гр.	6 неделя, гр.	7 неделя, гр.	8 неделя, гр.	а _{ср} - среднее арифметическое веса каждой группы, гр.	Дисперсия σ^2	Среднеквадратическое отклонение σ	Ошибка среднего арифметического	V-коэффициент вариации
№1 Контроль	322	326	332	340	343	336	332	334	341	334,0	48,3	6,9	2,3	2%
№2 CV-131	282	290	290	294	300	287	275	272	270	284,4	107,5	10,4	3,5	4%
№3 TD-0331	287	291	296	300	302	291	284	277	269	288,6	114,8	10,7	3,6	4%
№4 TD-0352	274	280	284	290	292	283	276	274	271	280,4	54,5	7,4	2,5	3%

№ группы	Вес в начале эксперимента, гр.	1 неделя, гр.	2 неделя, гр.	3 неделя, гр.	4 неделя, гр.	5 неделя, гр.	6 неделя, гр.	7 неделя, гр.	8 неделя, гр.	$a_{\text{ср}}$ - среднее арифметическое веса каждой группы, гр.	Дисперсия σ^2	Среднеквадратическое отклонение q	Ошибка среднего арифметического m	V-коэффициент вариации
№5 AZ-023	295	301	304	309	312	303	297	294	296	301,2	40,4	6,4	2,1	2%
№6 Маг-075	269	276	280	284	287	283	277	275	277	278,7	29,8	5,5	1,8	2%
№7 Нимесулид	291	297	299	304	306	300	291	282	269	293,2	136,9	11,7	3,9	4%

Примечание: статистическая обработка данных, полученных в течение эксперимента, проводилась стандартными методами математической статистики; в ходе однофакторного дисперсионного анализа определялись среднее арифметическое веса каждой группы $a_{\text{ср}}$; дисперсия (в статистике -это мера, которая показывает разброс между результатами) σ^2 ; среднеквадратическое отклонение (мера статистического разброса, характеризующая степень variability значений в выборке) q ; ошибка среднего арифметического (характеризует изменчивость среднего арифметического выборки) m ; несмотря на однородность полученных данных, в связи с индивидуальными характеристиками животных в пределах одной группы, был рассчитан коэффициент вариации V, показатель, который характеризует степень колебания показателей относительно среднего значения выборки

Первые различия между состоянием крыс контрольной и опытных групп стали проявляться на седьмые сутки: приживление слизистого лоскута в области оперативного вмешательства у животных 2-7 групп было замедлено, его цвет был белым, поверхность – матовая, сухая, наблюдалось обильное отложение зубного налета под отслоенной слизистой и в самом костном дефекте. У животных контрольной группы слизистая оболочка десны в области хирургического вмешательства была прикреплена к альвеолярному отростку, место препарирования костной ткани было закрыто, цвет лоскута не отличался от окружающих мягких тканей, был бледно-розовым, его поверхность была блестящая, увлажненная.

На четырнадцатые сутки эксперимента симптомы остеомиелита у крыс шести опытных групп были очевидны (рис. 3).

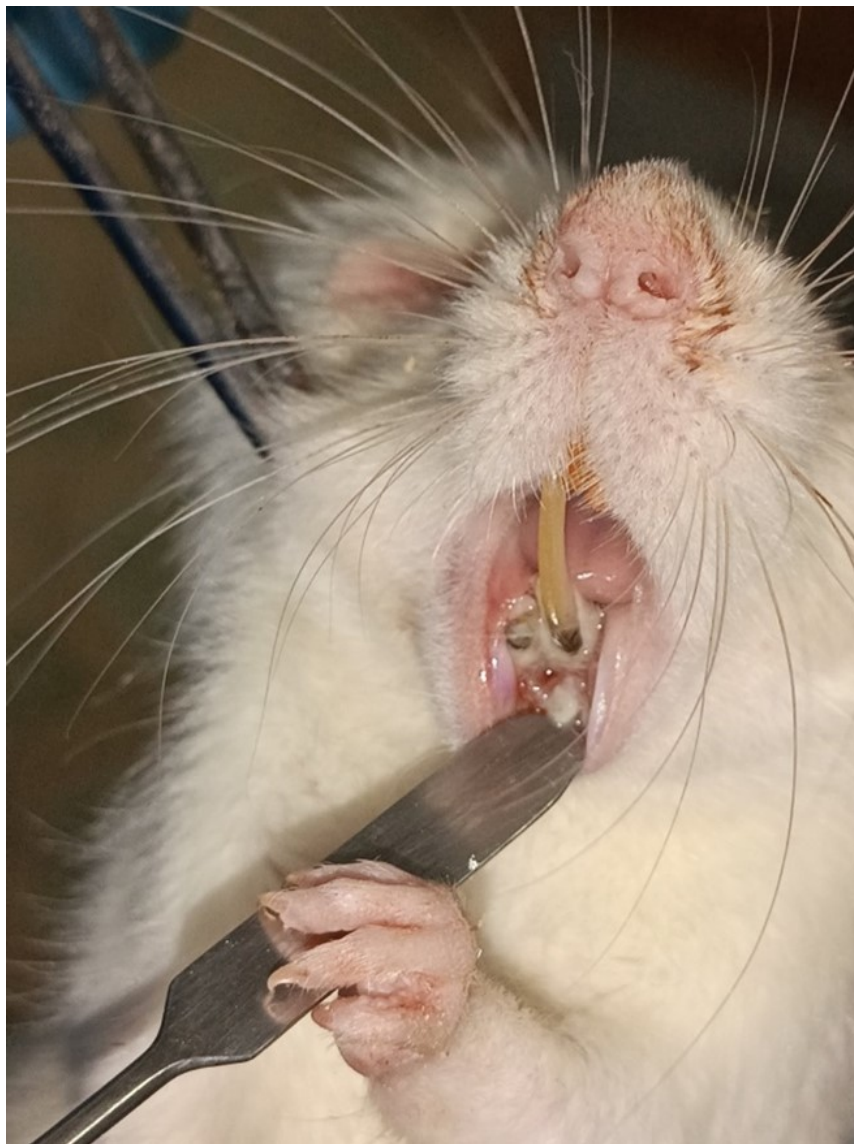


Рисунок 3 - Состояние области оперативного вмешательства на 14-е сутки эксперимента
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.4>

Примечание: первые симптомы остеомиелита: костная ткань в области оперативного вмешательства пигментирована, размягчена, обильное отложение зубного налёта, неприятный, гнилостный запах у животных

У животных с бисфосфонатобусловленным остеомиелитом отмечался болезненный отек мягких тканей со стороны хирургического вмешательства, налет приобрел более зеленый оттенок, неприятный запах изо рта усилился, отмечалось болезненное открывание полости рта, у отдельных крыс зарегистрирована невозможность движения нижней челюсти. У 12 крыс из опытных групп была обнаружена болезненная инфильтрация в подлежащие мягкие ткани, а именно в подчелюстное и правое шейное клетчаточные пространства. Животные были пассивны, безразличны к корму, внешним раздражителям и друг к другу (рис. 4).



Рисунок 4 - Внешний вид крысы опытной группы №3 до фармакологической коррекции медикаментозного остеомиелита

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.5>

Следующим этапом экспериментального исследования явилась двухнедельная фармакологическая коррекция бисфосфонатобусловленного остеомиелита в группах №2-6 новыми производными цианотиоацетамида, в группе №7 – препаратом сравнения нимесулидом.

Через 1 месяц после оперативного вмешательства в контрольной группе животных летальность отсутствовала. Показатели клинического анализа крови крыс этой группы были в пределах нормы, как это видно из данных в таблице 2. На рентгенологическом снимке челюстно-лицевой области в боковой проекции замыкающая пластинка ранее выполненного дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области. Структура костных тканей в периапикальных областях и межзубных перегородках не нарушена. Очагов деструкции нет. Патологических очагов гнойной инфильтрации не обнаружено (рис. 5).

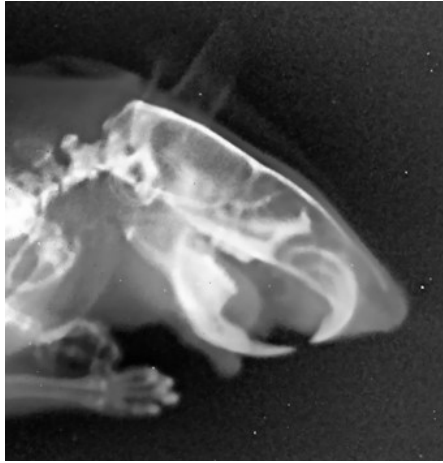


Рисунок 5 - Рентгенологический снимок челюстно-лицевой области крысы контрольной группы в боковой проекции
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.6>

Примечание: на рентгенологическом снимке челюстно-лицевой области в боковой проекции замыкающая пластинка ранее выполненного дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области; структура костных тканей в периапикальных областях и межзубных перегородках не нарушена; очагов деструкции нет; патологических очагов гнойной инфильтрации не обнаружено

Таблица 2 - Результаты исследования общего количества лейкоцитов в клиническом анализе крови животных, произведенного по окончании эксперимента

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.7>

Группа	Показатели ($10^9/л$)										аср — средне е значен ие	Диспер сия σ^2	средне квадрат ическо е отклон ение q	ошибка среднег о арифме тическ ого m	V — коэффи циент вариаци и, %
№1 контро ль	5,7	6,1	6,5	6,1	5,9	6,3	5,8	6,6	6,2	6,0	6,12	0,08	0,29	0,09	5
№2 CV-131	7,0	7,4	5,2	9,2	7,1	7,3	7,0	7,4	-	-	7,20	1,17	1,08	0,38	15
№3 TD- 0331	7,2	7,2	6,9	7,5	6,4	8,0	7,1	7,3	-	-	7,20	0,21	0,46	0,16	6
№4 TD- 0352	8,7	6,7	7,0	8,4	9,1	6,4	-	-	-	-	7,72	1,33	1,15	0,47	15

Группа	Показатели (10 ⁹ /л)										аср — средне е значен ие	Диспер сия σ^2	средне квадрат ическо е отклон ение q	ошибка среднег о арифме тическ ого m	V — коэффи циент вариаци и, %
№5 AZ-023	7,2	6,8	7,4	7,1	7,3	6,9	7,5	-	-	-	7,17	0,07	0,26	0,10	4
№6 Mag- 075	6,8	6,1	7,5	6,5	7,1	5,8	7,8	-	-	-	6,8	0,53	0,73	0,27	11
№7 Нимесу лид	8,2	13,4	10,8	-	-	-	-	-	-	-	10,8	6,76	2,60	1,50	243

Таблица 3 - Результаты исследования общего количества лейкоцитов в клиническом анализе крови животных, произведенного по окончании эксперимента

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.8>

Группа	a_{cp} — среднее значение	Дисперсия σ^2	среднеквадратическое отклонение q	ошибка среднего арифметического m	V — коэффициент вариации, %	p (критерий Уилкоксона)	
						p_1	p_2
№1 Контроль	6,12	0,08	0,29	0,09	5	-	
№2 CV-131	7,20	1,17	1,08	0,38	15	0,037*	0,031*
№3 TD-0331	7,20	0,21	0,46	0,16	6	0,006*	0,031*
№4 TD-0352	7,72	1,33	1,15	0,47	15	0,002*	0,063
№5 AZ-023	7,17	0,07	0,26	0,10	4	0,016*	0,031*
№6 Маг-075	6,8	0,53	0,73	0,27	11	0,094	0,031*
№7 Нимесулид	10,8	6,76	2,60	1,50	24	0,031*	-

Примечание: a_{cp} - среднее арифметическое общего количества лейкоцитов в крови крыс каждой группы; σ^2 – дисперсия; q - среднеквадратическое отклонение; m - ошибка среднего арифметического; V-коэффициент вариации; p_1 - с контролем; * - отличия достоверны (если $p \leq 0,05$); p_2 - с нимесулидом

Во второй группе животных, получавших через желудочный зонд производное цианотиоацетамида под шифром CV-131, летальность составила 20% (2 животных из 10). В течение эксперимента животные вели себя активно, проявляли интерес к еде, реакция на внешние раздражители была адекватная. Об уровне воспалительной реакции можно судить на основании результатов клинического анализа крови – было выявлено увеличение абсолютного количества лейкоцитов относительно контрольной группы. Если в контрольной группе среднее значение лейкоцитов составило $6,12 \cdot 10^9/\text{л}$, то в группе, принимавшей соединение под шифром CV-131 для фармакокоррекции остеомиелита, их среднее значение составило $7,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл. 2). На рентгенограмме (рис. 6) замыкающая пластинка выполненного раннее дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области. Межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имеет неомогенную структуру. Размеры очага резорбции верхушки альвеолярного гребня составили $0,5 \times 0,5$ мм. Патологических очагов гнойной инфильтрации мягких тканей не обнаружено. Полученные результаты свидетельствуют о наличии минимального очага деструкции костной ткани в области препарированного сегмента, значительных морфологических изменений кости не выявлено. Животные данной группы имели минимальный отёк мягких тканей в области оперативного вмешательства, пальпация челюстно-лицевой области была безболезненна.



Рисунок 6 - Рентгенологический снимок челюстно-лицевой области крысы опытной группы, получавшей фармакологическую коррекцию бисфосфонатобусловленного остеомиелита производным цианотиоацетамида с шифром CV-131 в боковой проекции
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.9>

Примечание: на рентгенограмме замыкающая пластинка выполненного раннее дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области; межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имеет негомогенную структуру; размеры очага резорбции верхушки альвеолярного гребня составили 0,5x0,5 мм; патологических очагов гнойной инфильтрации мягких тканей не обнаружено

В третьей (опытной) группе, животные которой получали новое производное тиодиазина под лабораторным шифром TD-0331, зарегистрирована летальность 20% (2 животных из 10). В ходе эксперимента животные вели себя не так активно, как в опытной группе №2, проявляли незначительный интерес к еде, реакция на внешние раздражители была адекватная. Общее число лейкоцитов в крови крыс данной группы составило $7.2 \cdot 10^9/\text{л}$. На рентгенологической картине выявлялся очаг деструкции костной ткани (рис. 7). Межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имела негомогенную структуру.

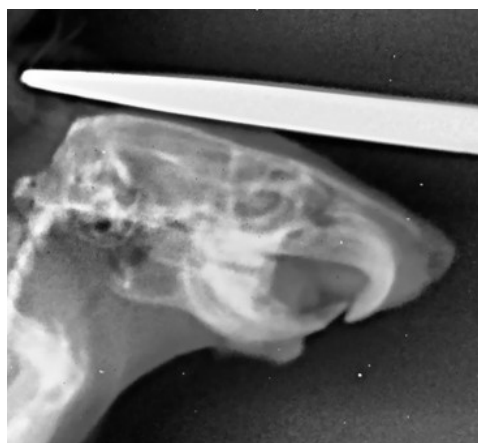


Рисунок 7 - Рентгенологический снимок челюстно-лицевой области крысы опытной группы, получавшей фармакологическую коррекцию бисфосфонатобусловленного остеомиелита производным тиодиазина с шифром TD-0331, в боковой проекции
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.10>

Примечание: на рентгенологической картине выявлялся очаг деструкции костной ткани; межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имела негомогенную структуру; выявлен очаг резорбции верхушки альвеолярного гребня диаметром 1,5x1,5 мм; зарегистрирована подвижность нижнего правого резца; морфологические изменения кости проявлялись в её некротическом набухании, а также образовании секвестров; у животных этой группы был минимальный отёк мягких тканей

Выявлен очаг резорбции верхушки альвеолярного гребня диаметром 1,5x1,5 мм. Зарегистрирована подвижность нижнего правого резца. Морфологические изменения кости проявлялись в её некротическом набухании, а также образовании секвестров. У животных этой группы был минимальный отёк мягких тканей, пальпация челюстно-лицевой области безболезненная.

Смертность животных четвертой группы, которые получали производное цианотиоацетамида из ряда дериватов тиодиазина под шифром TD-0352, составила 40%. После начала введения препарата было отмечено общее улучшение состояния животных: они стали проявлять больший интерес к еде, отмечено повышение физической активности животных. Однако у некоторых из них все еще сохранялись признаки тяжелого патологического состояния. Повышение абсолютного количества лейкоцитов в крови крыс этой группы зафиксировано до $7,7 \cdot 10^9/\text{л}$. Как видно на рис.8, замыкающая пластинка выполненного ранее дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области. Межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имеет негетогенную структуру. В подчелюстном клетчаточном пространстве обнаружена инфильтрация диаметром 0,5x0,7 см, границы нечеткие. После вскрытия получен гнойный экссудат. Рентгенологическое исследование выявило деструкцию костной ткани в области препарированного сегмента (рис.8).

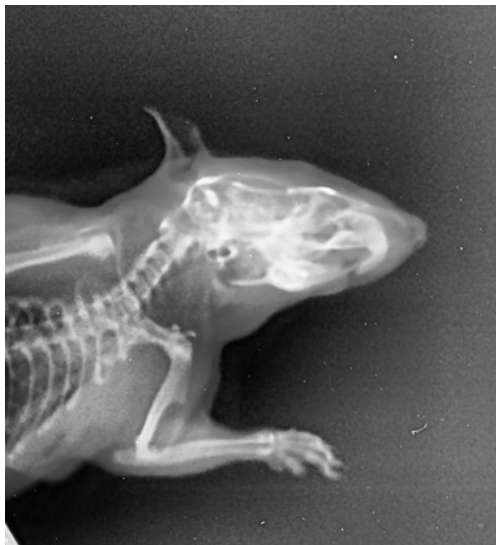


Рисунок 8 - Рентгенологический снимок челюстно-лицевой области крысы опытной группы, получавшей фармакологическую коррекцию бисфосфонатобуловленного остеомиелита производным тиодиазина с шифром TD-0352 в боковой проекции

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.11>

Примечание: замыкающая пластинка выполненного ранее дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области; межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имеет негетогенную структуру; в подчелюстном клетчаточном пространстве обнаружена инфильтрация диаметром 0,5x0,7 см, границы нечеткие; после вскрытия получен гнойный экссудат; рентгенологическое исследование выявило деструкцию костной ткани в области препарированного сегмента

Морфологические изменения кости проявлялись в её некротическом набухании и образовании секвестров, у большинства животных кость легко соскабливалась острым инструментом. У животных этой группы был отёк мягких тканей, пальпация челюстно-лицевой области слабобезболезненная.

В пятой группе, животные которой получали соединение из ряда дериватов тиенопиридина под шифром AZ-023, смертность составила 30% (3 животных из 10). В течение эксперимента животные были спокойны, проявляли умеренный интерес к еде, реагировали адекватно на внешние раздражители. Количество лейкоцитов в крови животных данной группе составило $7,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Замыкающая пластинка выполненного ранее дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области. Межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имеет негетогенную структуру. Резорбция участка верхушки альвеолярного гребня диаметром 0,7 x 0,7 мм. На рентгенологической картине выявляется очаг деструкции костной ткани в области препарированного сегмента (рис.9). Морфологические изменения кости проявлялись в её некротическом набухании, а также образовании секвестров. У одного животного из этой группы был обнаружен очаг инфильтрации мягких тканей, что также представлено на рис.9



Рисунок 9 - Рентгенологический снимок челюстно-лицевой области крысы опытной группы, получавшей фармакологическую коррекцию бисфосфонатобуловленного остеомиелита производным тиенопиридина с шифром AZ-023 в боковой проекции

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.12>

Примечание: на рентгенологической картине выявляется очаг деструкции костной ткани в области препарированного сегмента; морфологические изменения кости проявились в её некротическом набухании, а также образовании секвестров; у одного животного из этой группы был обнаружен очаг инфильтрации мягких тканей

В шестой группе крыс, получавших производное цианотиоацетамида под шифром Mag-075, летальность составила 30% (3 животных из 10). В ходе эксперимента по воссозданию медикаментозного остеомиелита животные вели себя не активно, особого интереса к воде и пище не проявляли. Ситуация стала диаметрально противоположной после начала введения нового производного 1,4-дигидропиридина: животные стали вести себя активнее, взаимодействовали друг с другом, адекватно реагировали на внешние раздражители. Отмечалось улучшение аппетита. На второй неделе введения препарата средний вес популяции увеличился на 2 грамма, что представлено в таблице 1, в то время как в остальных опытных группах вес продолжал снижаться. Абсолютное количество лейкоцитов в данной группе составило $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл.2). Рентгенологическое обследование показало деструкцию костной ткани в области препарированного сегмента. Замыкающая пластинка выполненного раннее дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области. Межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имеет негомогенную структуру. Резорбция верхушки альвеолярного гребня диаметром 0,7х0,7 мм (рис.10). Морфологические изменения кости проявились в образовании секвестров, значительного увеличения объема костных тканей не выявлено. У животных этой группы был визуально отмечен минимальный отёк мягких тканей в сравнении с крысами всех опытных групп, пальпация челюстно-лицевой области у них была безболезненная.



Рисунок 10 - Рентгенологический снимок челюстно-лицевой области крысы опытной группы, получавшей фармакологическую коррекцию бисфосфонатобусловленного остеомиелита производным цианотиоацетамида с шифром Mag-075 в боковой проекции
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.13>

Примечание: замыкающая пластинка выполненного ранее дефекта разрушена с дистального края в маргинальной области; межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца разрушена, имеет негомогенную структуру; резорбция верхушки альвеолярного гребня диаметром 0,7x0,7 мм; морфологические изменения кости проявлялись в образовании секвестров, значительного увеличения объема костных тканей не выявлено

Седьмая группа, животные которой получали препарат сравнения нимесулид, отличалась тяжелым течением заболевания, смертность в этой группе составила 70% (7 животных из 10). Животные были пассивны к внешним раздражителям, еде, практически не передвигались. Отмечался значительный отек мягких тканей, в том числе подчелюстного клетчаточного пространства (рис.11). В данной группе было определено наивысшее значение общего числа лейкоцитов, а именно $10,8 \cdot 10^9/\text{л}$, достоверно превышающее значение в контрольной группе. Межзубная перегородка дистальнее правого нижнего резца была разрушена, имела негомогенную структуру. Очаг резорбции верхушки альвеолярного гребня диаметром 0,5 x 0,5 мм. На рентгенологической картине выявлены очаги деструкции костной ткани, распространившиеся за пределы препарированного сегмента (рис.12). Морфологически кость напоминала гумму, легко соскабливалась, была значительно увеличена в объеме, источала неприятный запах, что говорит о гнойных осложнениях медикаментозного остеомиелита.



Рисунок 11 - Участок нижней челюсти крысы группы сравнения с медикаментозным остеомиелитом и двухнедельной фармакотерапией нимесулидом
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.14>

Примечание: гнойное воспаление мягких тканей свидетельствует о распространении патологии за пределы оперированного сегмента, снижении антигенных сил организма и возможности присоединения вторичной инфекции, источником которой может стать собственная микрофлора полости рта

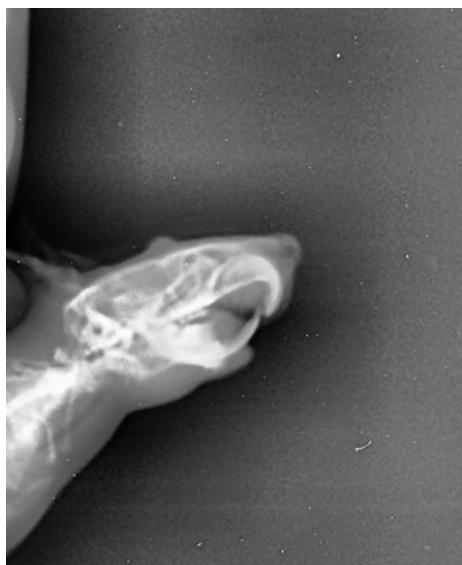


Рисунок 12 - Рентгенологический снимок челюстно-лицевой области крысы опытной группы, получавшей фармакокоррекцию бисфосфонатобуслловленного остеомиелита нимесулидом в боковой проекции
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.68.15>

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты экспериментальных исследований на модели бисфосфонатобусловленного остеомиелита показали отчетливо выраженную противовоспалительную активность синтезированных нами новых производных цианоацетамида. Все пять исследуемых образцов в 2-3 раза превосходили нимесулид по противовоспалительной эффективности, что выразилось в более низком проценте смертности экспериментальных животных и менее выраженной лейкоцитарной реакции. Рентгенографическое исследование нижней челюсти выявило способность новых гетероциклических соединений – дериватов дигидропиридина, тиодиазина и тиенопирина, применяемых в дозе 2,5 мг/кг внутривенно на протяжении 2 недель, предотвращать появление очагов деструкции костной ткани при бисфосфонатобусловленном остеомиелите.

Наиболее выраженные противовоспалительные свойства на модели медикаментозного остеомиелита обнаружены у производных цианоацетамида под шифрами CV-131, TD-0331, AZ-023 и Mar-075.

Практически стопроцентная вероятность развития медикаментозного остеомиелита при хирургических вмешательствах на фоне приема бисфосфонатов, обнаруженная при моделировании патологического состояния, а также тяжесть течения данной патологии, высокая частота встречаемости гнойных осложнений должны обращать особое внимание практикующих стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов на тщательный сбор анамнеза, применение профилактических и терапевтических подходов, которые могут улучшить результаты лечения пациентов, получающих бисфосфонаты.

В свою очередь, терапия экспериментального медикаментозного остеомиелита новыми производными цианоацетамида показала наличие у последних противовоспалительных свойств, превышающих таковые нимесулида. Данный результат свидетельствует о целесообразности дальнейшего экспериментального исследования новых производных цианоацетамида.

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. Торопцова Н.В. Современные представления о механизме действия бисфосфонатов. Влияние длительного приема бисфосфонатов на костную ткань (доклинические исследования) / Н.В. Торопцова, И.А. Баранова // Остеопороз и остеопатии. — 2023. — № 26 (3). — С. 4-11. — DOI: 10.14341/osteo13147.
2. Ayers C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians / C. Ayers, D. Kansagara, B. Lazur [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 2023. — № 176 (2). — P. 182-195. — DOI: 10.7326/M22-0684.
3. Yarom N. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline / N. Yarom, C.L. Shapiro, D.E. Peterson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2019. — № 37. — P. 2270–2290. — DOI: 10.1200/JCO.19.01186.
4. Ruggiero S.L. American association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws – 2022 update / S.L. Ruggiero, T.B. Dodson, T. Aghaloo [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. — 2022. — № 80 (5). — P. 920–943. — DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
5. Ma S. Long-term effects of bisphosphonate therapy: perforations, microcracks and mechanical properties / S.Ma, E.L. Goh, A. Jin [et al.] // *Scientific Reports*. — 2017. — № 7. — DOI: 10.1038/srep43399.
6. AlDhalaan N.A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A review / N.A. Al Dhalaan, A. BaQais, A. Al Omar // *Cureus*. — 2020. — № 12 (2). — P. 6944. — DOI: 10.7759/cureus.6944.
7. Bellido T. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability / T. Bellido, L.I. Plotkin // *Bone*. — 2011. — № 49 (1). — P. 50-55. — DOI: 0.1016/j.bone.2010.08.008.
8. Scheper M.A. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis / M.A. Scheper, A. Badros, R. Chaisuparat [et al.] // *Br J Haematol*. — 2009. — № 144. — P. 667–676. — DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07504.x.
9. Ziebart T. Impact of soft tissue pathophysiology in the development and maintenance of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) / T. Ziebart, F. Halling, P. Heymann [et al.] // *Dent J*. — 2016. — № 4. — P. 36. — DOI: 10.3390/dj4040036.
10. Zhang W. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw / W. Zhang, L. Gao, W. Ren [et al.] // *Front. Immunol.* — 2021. — № 12. — P. 606043. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.606043.
11. Roato I. Immune Dysfunction in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw / I. Roato, R. Mauceri, V. Notaro [et al.] // *Int J Mol Sci*. — 2023. — № 24 (9). — P. 7948. — DOI: 10.3390/ijms24097948.
12. Ciobanu G.A. Correlations between Immune Response and Etiopathogenic Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated with Zoledronic Acid / G.A. Ciobanu, L. Mogoantă, S.M. Popescu [et al.] // *Int J Mol Sci*. — 2023. — № 24 (18). — P. 14345. — DOI: 10.3390/ijms241814345.

13. Биби́к Е.Ю. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина / Е.Ю. Биби́к // Химико-фармацевтический журнал. — 2017. — № 51 (8). — С. 16–19. — DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1.
14. Shuster A. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis / A. Shuster, V. Reiser, L. Trejo [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Surg.* — 2019. — № 48. — P. 17–22. — DOI: 10.1016/j.ijom.2018.07.002.
15. Кривоколыско Д.С. Новые гибридные молекулы на основе серосодержащих никотинитрилов: синтез, анальгетическая активность в тесте *in vivo* в тесте уксуснокислых корчей и молекулярный докинг / Д.С. Кривоколыско [и др.] // *Российский журнал биоорганической химии.* — 2022. — Т. 48 (3). — С. 628–635. — DOI: 10.1134/S1068162022030104.
16. Кривоколыско Д.С. Новые 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинитрилы и 1,4,5,6-тетрагидроникотинитрилы: синтез, структура и анальгетическая активность / Д.С. Кривоколыско, В.В. Доценко, Е.Ю. Биби́к [и др.] // *Российский журнал общей химии.* — 2021. — № 91 (9). — С. 1646–1660. — DOI: 10.1134/S1070363221090073.
17. Биби́к И.В. Определение острой пероральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида / И.В. Биби́к, М.В. Корокин, С.Г. Кривоколыско [и др.] // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* — 2019. — № 4. — С. 96–103. — DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/12.
18. Биби́к И.В. Определение острой пероральной токсичности тетрагидропиридина и гексагидрохинолина по отдельности, производных α -цианотиоацетамида / И.В. Биби́к, М.В. Корокин, С.Г. Кривоколыско [и др.] // *Курский научно-практический бюллетень «Человек и его здоровье».* — 2019. — № 4. — P. 96–103. — DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/12.
19. Биби́к Е.Ю. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридина как потенциальных средств с болеутоляющей активностью в тесте орофациальной тригеминальной боли: экспериментальное доклиническое рандомизированное исследование / Е.Ю. Биби́к, И.С. Олейник, А.А. Панков [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 2023. — № 30 (2). — С. 64–75. — DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-2-64-75.
20. Биби́к И.В. Синтез и анальгетическая активность новых гетероциклических производных цианотиоацетамида / И.В. Биби́к, Е.Ю. Биби́к, В.В. Доценко [и др.] // *Журнал общей химии.* — 2021. — № 91 (2). — С. 190–204. — DOI: 10.31857/S0044460X21020025.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Toroptsova N.V. Sovremennye predstavleniya o mehanizme dejstviya bisfosfonatov. Vlijanie dlitel'nogo priema bisfosfonatov na kostnuyu tkan' (doklinicheskie issledovaniya) [Modern ideas about the mechanism of action of bisphosphonates. Effect of long-term use of bisphosphonates on bone tissue (preclinical studies)] / N.V. Toroptsova, I.A. Baranova // *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathies]. — 2023. — № 26 (3). — P. 4–11. — DOI: 10.14341/osteo13147. [in Russian]
2. Ayers C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians / C. Ayers, D. Kansagara, B. Lazur [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* — 2023. — № 176 (2). — P. 182–195. — DOI: 10.7326/M22-0684.
3. Yarom N. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline / N. Yarom, C.L. Shapiro, D.E. Peterson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2019. — № 37. — P. 2270–2290. — DOI: 10.1200/JCO.19.01186.
4. Ruggiero S.L. American association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws – 2022 update / S.L. Ruggiero, T.B. Dodson, T. Aghaloo [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* — 2022. — № 80 (5). — P. 920–943. — DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
5. Ma S. Long-term effects of bisphosphonate therapy: perforations, microcracks and mechanical properties / S.Ma, E.L. Goh, A. Jin [et al.] // *Scientific Reports.* — 2017. — № 7. — DOI: 10.1038/srep43399.
6. AlDhalaan N.A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A review / N.A. Al Dhalaan, A. BaQais, A. Al Omar // *Cureus.* — 2020. — № 12 (2). — P. 6944. — DOI: 10.7759/cureus.6944.
7. Bellido T. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability / T. Bellido, L.I. Plotkin // *Bone.* — 2011. — № 49 (1). — P. 50–55. — DOI: 0.1016/j.bone.2010.08.008.
8. Scheper M.A. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis / M.A. Scheper, A. Badros, R. Chaisuparat [et al.] // *Br J Haematol.* — 2009. — № 144. — P. 667–676. — DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07504.x.
9. Ziebart T. Impact of soft tissue pathophysiology in the development and maintenance of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) / T. Ziebart, F. Halling, P. Heymann [et al.] // *Dent J.* — 2016. — № 4. — P. 36. — DOI: 10.3390/dj4040036.
10. Zhang W. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw / W. Zhang, L. Gao, W. Ren [et al.] // *Front. Immunol.* — 2021. — № 12. — P. 606043. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.606043.
11. Roato I. Immune Dysfunction in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw / I. Roato, R. Mauceri, V. Notaro [et al.] // *Int J Mol Sci.* — 2023. — № 24 (9). — P. 7948. — DOI: 10.3390/ijms24097948.
12. Ciobanu G.A. Correlations between Immune Response and Etiopathogenic Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated with Zoledronic Acid / G.A. Ciobanu, L. Mogoantă, S.M. Popescu [et al.] // *Int J Mol Sci.* — 2023. — № 24 (18). — P. 14345. — DOI: 10.3390/ijms241814345.

13. Bibik E.Ju. Poisk sredstv s protivovospalitel'noj aktivnost'ju sredi proizvodnyh tetragidropirido[2,1-b][1,3,5]tiadiazina [Search for anti-inflammatory agents among tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives] / E.Ju. Bibik // Chemical and Pharmaceutical Journal. — 2017. — № 51 (8). — P. 16–19. — DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1. [in Russian]
14. Shuster A. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis / A. Shuster, V. Reiser, L. Trejo [et al.] // Int J Oral Maxillofac Surg. — 2019. — № 48. — P. 17–22. — DOI: 10.1016/j.ijom.2018.07.002.
15. Krivokolysko D.S. Novye gibridnye molekuly na osnove serosoderzhashhiih nikotinonitrilov: sintez, anal'geticheskaja aktivnost' v teste in vivo v teste uksusnokislyh korchej i molekuljarnyj doking [New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies] / D.S. Krivokolysko [et al.] // Rossijskij zhurnal bioorganicheskoj himii [Russian Journal of Bioorganic Chemistry]. — 2022. — Vol. 48 (3). — P. 628–635. — DOI: 10.1134/S1068162022030104. [in Russian]
16. Krivokolysko D.S. Novye 4-(2-furil)-1,4-digidronikotinonitrily i 1,4,5,6-tetragidronikotinonitrily: sintez, struktura i anal'geticheskaja aktivnost' [New 4-(2-furyl)-1,4-dihydrinicotinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydrinicotinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity] / D.S. Krivokolysko, V.V. Docenko, E.Ju. Bibik [et al.] // Rossijskij zhurnal obshhej himii [Russian Journal of General Chemistry]. — 2021. — № 91 (9). — P. 1646-1660. — DOI: 10.1134/ S1070363221090073. [in Russian]
17. Bibik I.V. Opredelenie ostroj peroral'noj toksichnosti otdel'nyh proizvodnyh tetragidropiridonov i gekzagidrohinochinolov, proizvodnyh α -cianotioacetamida [Determination of acute oral toxicity of selected derivatives of tetrahydropyridones and hexahydroquinolines, derivatives of α -cyanothioacetamide] / I.V. Bibik, M.V. Korokin, S.G. Krivokolysko [et al.] // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» [Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"]. — 2019. — № 4. — P. 96-103. — DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/12. [in Russian]
18. Bibik I.V. Opredelenie ostroj peroral'noj toksichnosti tetragidropiridina i gekzagidrohinocholina po otdel'nosti, proizvodnyh α -cianotioacetamida [Determination of acute oral toxicity of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline individual derivatives, derivatives of α -cyanothioacetamide] / I.V. Bibik, M.V. Korokin, S.G. Krivokolysko [et al.] // Kurskij nauchno-prakticheskij bjulleten' «Chelovek i ego zdorov'e» [Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»]. — 2019. — № 4. — P. 96-103. — DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/12. [In Russian]
19. Bibik E.Yu. Issledovanie novyh proizvodnyh 1,4-digidropiridina kak potencial'nyh sredstv s boleutoljajushhej aktivnost'ju v teste orofacial'noj trigeminal'noj boli: jeksperimental'noe doklinicheskoe randomizirovanoe issledovanie [Study of new derivatives of 1,4-dihydropyridine as potential drugs with analgesic activity in the orofacial trigeminal pain test: an experimental preclinical randomized trial] / E.Ju. Bibik, I.S. Olejnik, A.A. Pankov [et al.] // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. — 2023. — № 30 (2). — P. 64-75. — DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-2-64-75. [in Russian]
20. Bibik I.V. Sintez i anal'geticheskaja aktivnost' novyh geterociklicheskih proizvodnyh cianotioacetamida [Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic derivatives of cyanothioacetamide] / I.V. Bibik, E.Ju. Bibik, V.V. Docenko [et al.] // Zhurnal obshhej himii [Journal of General Chemistry]. — 2021. — № 91 (2). — P. 190-204. — DOI: 10.31857/S0044460X21020025. [in Russian]