

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА / HUMAN ANATOMY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51>

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА НПВС И НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

Научная статья

Саул А.С.¹, Бибики Е.Ю.^{2*}, Кривоколыско С.Г.³² ORCID : 0000-0001-7470-608X;³ ORCID : 0000-0001-9879-9217;¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Российская Федерация
^{2,3} Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (helen_bibik[at]mail.ru)

Аннотация

Неопиоидные противовоспалительные препараты назначаются больным для фармакотерапии нозологий, сопровождающихся болевым синдромом. Частота назначений этих средств врачами многих специальностей и применение их пациентами самостоятельно возрастает из года в год, поэтому вопросы создания новых и рационального применения уже существующих особенно актуальны. Опыты по изучению хронической нефротоксичности новых дериватов цианотиоацетамида с ранее выявленными у них противовоспалительными свойствами были проведены на 40 белых беспородных крысах мужского пола. Соединения с кодами **d02-123**, **d02-133** вводили в течение 14 дней в дозе 5 мг/кг. В качестве препаратов сравнения были – нимесулид (5 мг/кг) и парацетамол в дозе 50 мг/кг. Микроскопическое исследование препаратов почки окрашенных гематоксилином и эозином, выполнено под микроскопом «Ломо» с видеокамерой «DV1000». На цифровых микрофотографиях одинаковой площади, производили общую и сравнительную оценки степени и распространенности структурных изменений при увеличениях микроскопа от x40 до x400. У каждого животного для анализа получали изображения 10 репрезентативных полей зрения с обязательным наличием почечного тельца и окружающих канальцев.

Анализируя особенности структурной организации почек крыс, получавших 2 недели нимесулид, установлены изменения только канальцевого эпителия, имевшие очаговый характер. Они проявлялись фрагментацией апикальных участков нефроцитов. Влияние парацетамола на протяжении 2 недель привело к появлению на гистологических срезах почек заметных изменений канальцевого эпителия в виде набухания апикальных частей нефроцитов, принимавших «апокринизированный» вид, фрагментации области щеточной каймы и накоплением образовавшихся мелкозернистых частиц в просветах канальцев.

Изучаемые в доклинических исследованиях 2 новых деривата альфа-цианотиоацетамида под кодами **d02-123** и **d02-133** с высокой анальгетической активностью и противовоспалительными свойствами не обнаружили способности провоцировать возникновение грубых структурных изменений почечной паренхимы. Установлено отсутствие повреждений почечных телец при незначительных канальцевых изменениях.

Наиболее перспективным для дальнейших доклинических исследований следует считать новое производное цианотиоацетамида с лабораторным кодом **d02-123**, с последующей оценкой морфометрических и стереометрических показателей почечной паренхимы крыс.

Ключевые слова: структура почек, дериваты альфа-цианотиоацетамида, неопиоидные анальгетики.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS AFTER LONG-TERM ADMINISTRATION OF NSAID AND NEW CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES

Research article

Saul A.S.¹, Bibik Y.Y.^{2*}, Krivokolisko S.G.³² ORCID : 0000-0001-7470-608X;³ ORCID : 0000-0001-9879-9217;¹ Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation^{2,3} Lugansk State Medical University named after St. Luke, Luhansk, Russian Federation

* Corresponding author (helen_bibik[at]mail.ru)

Abstract

Non-opioid anti-inflammatory drugs are prescribed to patients for pharmacotherapy of nosologies accompanied by pain syndrome. The frequency of prescription of these drugs by doctors of many specialties and their use by patients independently increases from year to year, so the issues of creation of new and rational use of existing drugs are especially relevant. Experiments on studying chronic nephrotoxicity of new derivatives of cyanothioacetamide with their previously identified anti-inflammatory properties were carried out on 40 white male mongrel rats. Compounds with codes **d02-123**, **d02-133** were administered for 14 days at a dose of 5 mg/kg. The comparison drugs were nimesulide (5 mg/kg) and paracetamol at a dose of 50 mg/kg. Microscopic examination of kidney specimens stained with haematoxylin and eosin was performed under a 'Lomo' microscope with a DV1000 video camera. Digital microphotographs of equal area were used for general and comparative evaluation of the degree and prevalence of structural changes at microscope magnifications from x40 to x400. In each animal, images of 10 representative fields of view with the obligatory presence of the renal corpuscles and surrounding canaliculi were obtained for analysis.

Analysing the features of the structural organization of the kidneys of rats treated with nimesulide for 2 weeks, changes only in the canalicular epithelium were found, which had a focal character. They were manifested by fragmentation of apical parts of nephrocytes. The effect of paracetamol for 2 weeks led to the emergence on histological sections of kidneys noticeable changes in the canalicular epithelium in the form of swelling of apical parts of nephrocytes, taking 'apocrinized' form, fragmentation of brush border area and accumulation of formed fine-grained particles in the tubule lumen.

The 2 new derivatives of alpha-cyanothioacetamide under the codes **d02-123** and **d02-133** with high analgesic activity and anti-inflammatory properties studied in preclinical studies have not found the ability to provoke the occurrence of gross structural changes in renal parenchyma. The absence of damage to renal tubules, with minor tubule changes was found.

A new cyanothioacetamide derivative with the laboratory code **d02-123** should be regarded as the most promising for further preclinical studies, with subsequent evaluation of morphometric and stereometric indices of rat renal parenchyma.

Keywords: renal structure, derivatives of alpha-cyanothioacetamide, non-opioid analgesics.

Введение

Проблема рациональной и эффективной фармакокоррекции болевого синдрома крайне актуальна, учитывая число и распространенность в стоматологической, онкологической, травматологической, камбустиологической, анестезиологической, хирургической, ревматологической, неврологической практике заболеваний, сопровождающихся болью [1], [2]. Около 70% лиц, госпитализированных в отделения неотложной помощи, поступают с жалобами на боль [3], [4]. Кроме этого, проблема необходимости устранения острого либо хронического болевого синдрома у пациентов с почечной недостаточностью путем использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) также весьма актуальна. Данные статистических исследований свидетельствуют о том, что более 70% пациентов с хроническими болезнями почек сообщают о беспокоящей их боли [5], [6].

Фармакологические средства из групп неопиоидных и опиоидных анальгетиков, а также анксиолитиков и антидепрессантов характеризуются весьма низким коэффициентом «польза/вред». Практически весь спектр применяемых в настоящее время препаратов с анальгетической и противовоспалительной активностью с доказанной эффективностью характеризуется массой значимых для состояния здоровья пациента и назначений доктора неблагоприятных эффектов. Наличие разнообразных противопоказаний и лекарственных взаимодействий осложняет практическое использование этих средств. Все перечисленное указывает на своевременность изыскания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с высокой болеутоляющей активностью.

Медикаментозные поражения печени, почек, желудка, влияние лекарственных средств на систему крови, нервную и сердечно-сосудистую системы на протяжении последних десятилетий представляют одну из важнейших медико-социальных проблем в мире. Эту проблему подчеркивает полипрагмазия. Наиболее назначаемые нестероидные противовоспалительные средства – нимесулид, кеторолак, диклофенак, ибупрофен, индометацин отличаются разнообразным широким спектром показаний при наличии способности к ulcerогенности, гепатотоксичности, нефротоксичности, гематотоксичности, нейротоксичности и кардиотоксичности.

Морфологическая составляющая при изучении нефротоксического действия НПВС изучена не в должной степени. Лишь отдельные работы последних десятилетий проливают свет на структурно-функциональные нарушения в паренхиме почки, лежащие в основе нефротоксического воздействия отдельных представителей этой группы лекарственных средств. И не важен при этом путь поступления препарата, так как энтерально и парентерально вводимые противовоспалительные средства одинаково неблагоприятно воздействуют на почки в силу того, что почки являются основным экскреторным органом.

Новые гетероциклические биологически активные вещества из ряда производных альфа-цианотиоацетамида в настоящее время подлежат интенсивной разработке ученых-фармакологов [7], [9], [11], [13]. Они показали высокую противовирусную активность, в частности, в отношении вирусов клещевого энцефалита и Повассан. Кроме того, ряд веществ со сходной химической структурой имеют выраженные противовоспалительные, обезболивающие свойства. В этой связи нами был осуществлен предварительный отбор из 500 синтезированных нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля новых производных цианотиоацетамида при помощи программ виртуального биоскрининга Swiss Target Prediction [14]. Образцы, отобранные в результате, исследованы в классических фармакологических тестах на наличие болеутоляющих свойств.

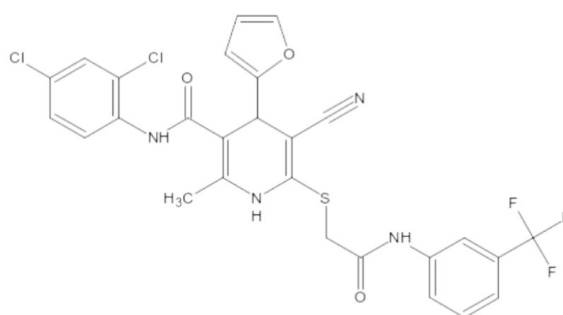
Изучение болеутоляющей активности в тесте орофациальной тригеминальной боли позволило ранее установить, что вещества с лабораторными кодами **d02-141** и **d02-154** на раннем сроке исследования почти в 2 раза были эффективнее по болеутоляющей активности анальгина. При использовании производных цианотиоацетамида с кодами **d02-123** и **d02-149** установлены у них болеутоляющие свойства, превосходящие таковые у анальгина в 3,5 и 3,2 раз на 10-й и 15-й минутах исследования в этом фармакологическом тесте. Высокую анальгетическую активность показали в ранее проведенных исследованиях новые гетероциклические соединения под кодами **d02-122**, **d02-139** и **d02-172** как в тесте орофациальной тригеминальной боли, так и в тестах горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста. Комплексная оценка токсичности новых фармакологически активных веществ является необходимым этапом их доклинических исследований. Ранее проведенные исследования острой пероральной токсичности показали перспективность производных цианотиоацетамида для дальнейшей их разработки [15], [16].

Важнейшим этапом доклинических испытаний новых биологически активных соединений является комплексная оценка их органотоксичности в хронических экспериментах. Для детального изучения их вероятного неблагоприятного воздействия на почки целесообразным является сравнительная оценка влияния часто применяемых в медицине противовоспалительных средств и производных цианотиоацетамида с выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью на морфофункциональное состояние этих органов выделительной системы.

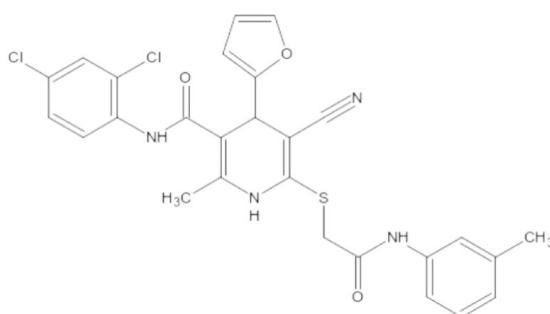
Методы и принципы исследования

На базе НИЛ «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Владимира Даля» были синтезированные 5 новых производных α -цианотиоацетамида для дальнейшего исследования их анальгетической активности. В научно-исследовательской лаборатории на территории ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ был смоделирован научный эксперимент на 40 белых беспородных крысах-самцах с весом 220-250г. Особи были взяты из вивария нашего университета, в осенне-весенний период находились на кафедре фундаментальной и клинической фармакологии. Животные были разделены по 8 крыс на 5 групп, одна из которых являлась интактной, 2 группы сравнения и 2 – опытных. Крысы первой группы сравнения получали парацетамол в дозе 50 мг/кг, второй – нимесулид в дозе 5 мг/кг. Препараты вводились один раз в сутки в течение 14 дней через внутригастральный зонд. Оставшимся двум экспериментальным группам внутривенно вводили новые производные цианотиоацетамида с явной анальгетической активностью в виде водной взвеси в дозе 5 мг/кг один раз в сутки на протяжении 14 дней. Забой осуществляли на 15 день. Эксперимент произведен с учетом данных руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [17], [18], [19], [20].

Структура и химическое строение производных α -цианотиоацетамида представлены на рис.1.

**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

**d02-133**

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

Рисунок 1 - Структура и химическое строение производных α -цианотиоацетамида

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51.1>

Примечание: химические формулы исследуемых производных цианотиоацетамида

Почки экспериментальных животных являлись материалом для гистологического исследования. Эти органы выделительной системы разрезали вдоль в плоскости от наружного края до ворот и после фиксации в формалине стандартным способом материал заливали в парафин с последующей окраской срезов толщиной 7 мкм гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполнено под микроскопом «Ломо» с видеокамерой «DV1000». С помощью программы «McrAView 7.3.1.7» (ЛОМО-микросистемы, Россия) получали цифровые микрофотографии одинаковой площади, на которых производили общую и сравнительную оценки степени и распространенности структурных изменений при увеличении микроскопа от $\times 40$ до $\times 400$. У каждого животного для анализа получали изображения 10 репрезентативных полей зрения с обязательным наличием почечного тельца и окружающих канальцев.

Основные результаты

При макроскопическом исследовании почки животных интактной группы бобовидной формы, их поверхность гладкая. На разрезе четко дифференцируются корковое и мозговое вещество. Микроскопическая картина почечной паренхимы и стромально-сосудистых структур у интактных животных была типичной. При обзорном увеличении $\times 40$ в площади полей зрения коркового вещества располагалось 5-6 почечных телец (рис. 2).

Большая часть площади срезов занята срезами извитых канальцев.

Почечные тельца состоят из четко контурированных капиллярных петель со слабым кровенаполнением, окруженных свободными и имеющими ровные контуры просветами капсул. Канальцы с неправильно округлыми, но четкими контурами просветов, чаще оптически пустых, в немногочисленных с мелкозернистыми или хлопьевидными частицами. Отдельные межканальцевые мелкие венозные сосуды умеренно полнокровные. Нефроциты канальцев низкие призматические, с однородной преимущественно амфобильной цитоплазмой, четко контурированными базально расположенными ядрами с 1-2 ядрышками и равномерно распределенным мелкозернистым хроматином (рис 3).

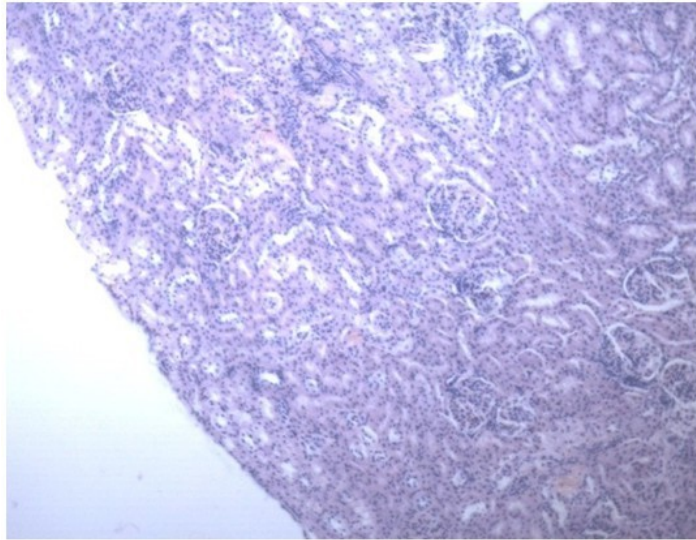


Рисунок 2 - Корковое вещество почек интактных животных
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51.2>

Примечание: равномерно расположенные почечные тельца нормального строения и расположенные между ними извитые канальцы; окраска гематоксилином и эозином; микрофото; ув. X40

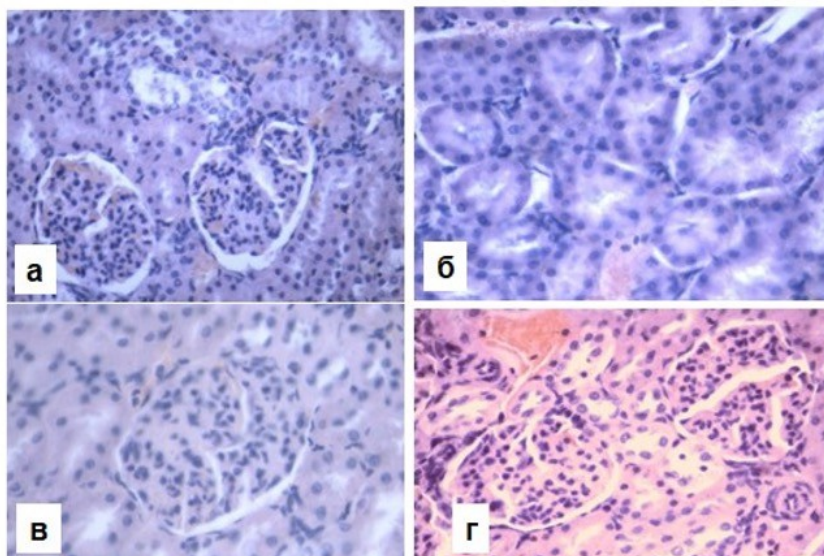


Рисунок 3 - Детали микроструктуры почечной паренхимы в группе интактных животных (поля зрения от разных животных):

а, в, г – почечные тельца с четкими контурами капиллярных петель сосудистых клубочков со слабым кровенаполнением, свободными просветами хорошо контурированных капсул; б – срезы проксимальных извитых канальцев с интактной структурой эпителия, умеренное полнокровие межканальцевой венулы

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51.3>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; микрофото; ув. X 400

На срезах почек крыс группы сравнения, получавших 2 недели нестероидное противовоспалительное средство нимесулид (рис. 4), выявлены изменения только канальцевого эпителия, имевшие очаговый характер. Они проявлялись фрагментацией апикальных участков нефроцитов – области щеточной каемки, с образованием мелкозернистых частиц, скапливающихся в просветах проксимальных извитых канальцев. Структуры почечных телец и мозгового вещества изменений не претерпевали.

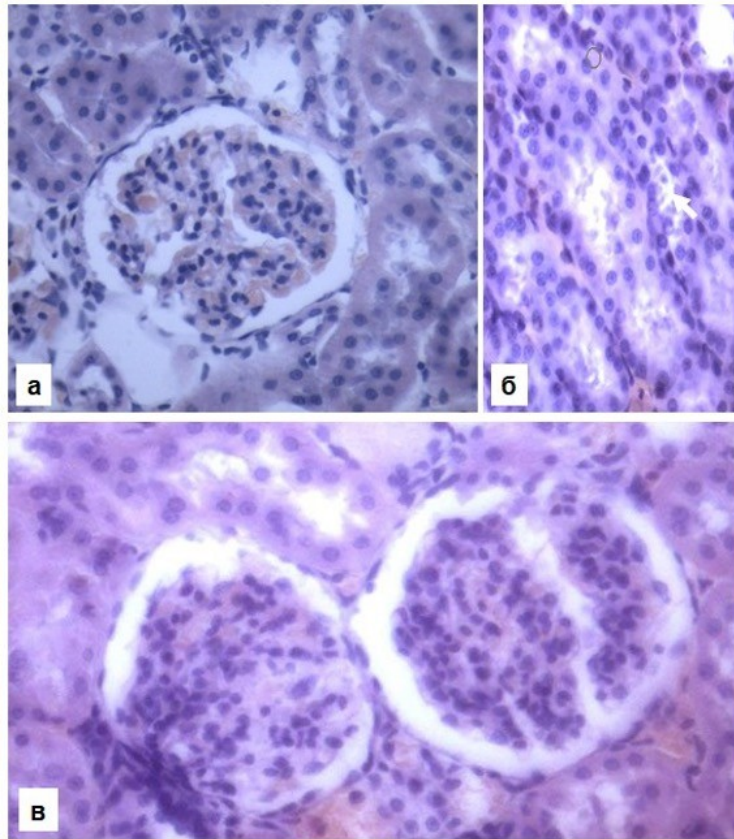


Рисунок 4 - Гистоструктура почек у разных животных опытной группы, получавших нимесулид:
а, в – структура почечных телец без отличий от нормального строения у интактных животных, среди канальцев преобладают имеющие неизменный эпителий; б – очагово измененный канальцевый эпителий в виде десквамации апикальных участков нефроцитов со скоплением в просветах канальцев зернистых частиц (стрелка)
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51.4>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; микрофото; ув. X 400

На срезах почек крыс, получавших парацетамол согласно дизайна эксперимента, выявлен сходный с предыдущей серией характер изменений (рис. 5). При отсутствии каких-либо повреждений почечных телец очагово распространены заметные изменения канальцевого эпителия в виде набухания апикальных частей нефроцитов, принимавших «апокринизированный» вид, фрагментации области щеточной каймы и накоплением образовавшихся мелкозернистых частиц в просветах канальцев. Высота нефроцитов вследствие данных изменений апикальных отделов уменьшена.

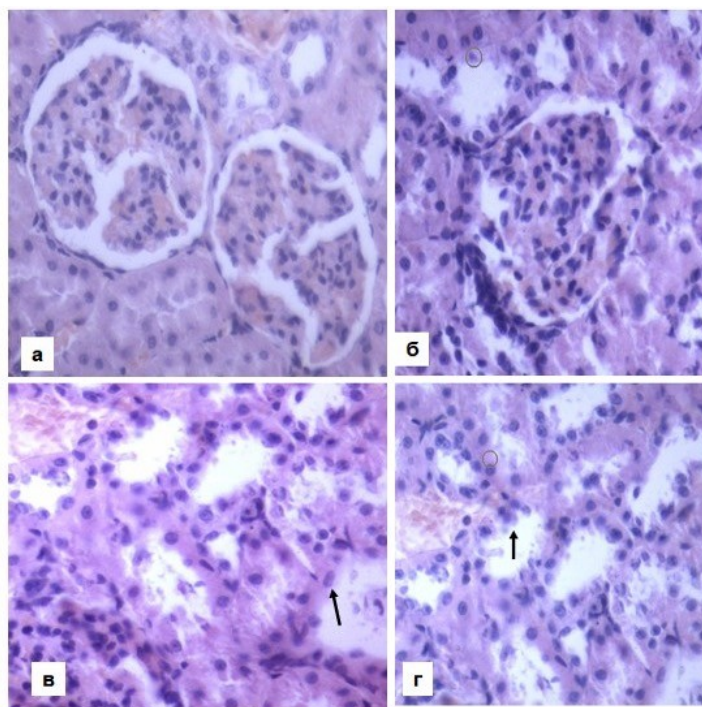


Рисунок 5 - Гистоструктура почек животных группы сравнения, получавших парацетамол:
а, б – неизменные почечные тельца с умеренным кровенаполнением капиллярных петель; в, г – апикальные части нефроцитов с фрагментацией и отторжением в просвет канальцев, у части клеток (стрелка на рис. г) апикальная часть набухшая – «апокринизированного» вида, высота нефроцитов очагово уменьшена
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51.5>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; микрофото; ув. X 400

На гистологических срезах почек экспериментальных животных опытной группы, после двухнедельного введения производного 1,4-дигидропиридина под кодом **d02-123** при отсутствии повреждений почечных телец выявлены незначительные канальцевые изменения (рис. 6). Большая часть их изменена минимально в виде описанных выше цитоплазматических и апикальных изменений нефроцитов: матовость цитоплазмы и нечеткость апикальных контуров нефроцитов.

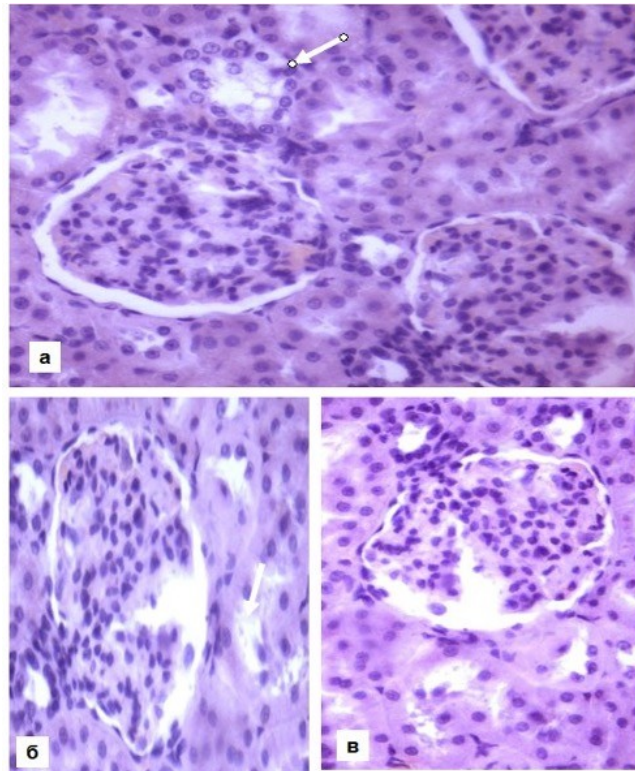


Рисунок 6 - Гистоструктура почек разных животных в опытной группе, получавших образец d02-123:
 а – обзорная картина коркового вещества с отсутствием изменений почечных телец, отсутствием значимых канальцевых повреждений; б, в – детали микроскопической картины: почечные тельца без изменений, каналцы преимущественно с незначительными изменениями цитоплазмы и апикальных поверхностей, только единичные (стрелка на рис. а) с гидропически измененной цитоплазмой
 DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51.6>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; микрофото; ув. X 400

В почках крыс, получавших соединение под кодом **d02-133**, выявлены в целом сходные микроскопические картины. Общим для них явилось следующее. Не обнаружено повреждений структур. Имевшиеся же минимальные паренхиматозные изменения затрагивали только каналцы – преимущественно проксимальные извитые.

Заключение

Анализируя особенности структурной организации почек крыс, получавших 2 недели нестероидное противовоспалительное средство нимесулид, установлены изменения только канальцевого эпителия, имевшие очаговый характер. Они проявлялись фрагментацией апикальных участков нефроцитов. Влияние парацетамола на протяжении двух недель привело к появлению на гистологических срезах почек очагово распространенных заметных изменений канальцевого эпителия в виде набухания апикальных частей нефроцитов, принимавших «апокринизированный» вид, фрагментации области щеточной каймы и накоплением образовавшихся мелкозернистых частиц в просветах канальцев.

Исзуемые в доклинических исследованиях два новых деривата альфа-цианотиоацетамида под кодами **d02-123** и **d02-133** с высокой анальгетической активностью и противовоспалительными свойствами в опытах по определению степени их хронической органотоксичности (ежедневное внутригастральное введение в дозе 5 мг/кг на протяжении 14 суток), не обнаружили способности провоцировать возникновение грубых структурных изменений почечной паренхимы. Установлено отсутствие повреждений почечных телец при незначительных канальцевых изменениях.

Наиболее перспективным для дальнейших доклинических исследований следует считать новое производное цианотиоацетамида с лабораторным кодом **d02-123** (5-суано-N-(2,4-дихлорофенил)-4-(2-фурил)-2-метил-6-[(2-охо-2-{3-(трифлуорометил)фенил}амино)этил]тио]-1,4-дигидропиримидин-3-карбоксамид), с последующей оценкой морфометрических и стереометрических показателей почечной паренхимы крыс.

Финансирование

Основной государственный регистрационный номер
1229400032806.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сесорова И.С., Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51.7>

Funding

The main state registration number 1229400032806.

Conflict of Interest

None declared.

Review

Sesorova I.S., Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.51.7>

Список литературы / References

1. Шостак Н.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова [и др.] // Клиницист. — 2020. — № 14 (1-2). — С. 91–99. — DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99.
2. Ханмурзаева Н.Б. Комплексный подход к терапии боли / Н.Б. Ханмурзаева, С.Б. Ханмурзаева // Доброхотовские чтения. — 2019. — № 1. — С. 124–128.
3. Жураховская Д.В. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне / Д.В. Жураховская, Е.Е. Лоскутова, И.А. Виноградова // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 2. — С. 1–8.
4. Олейникова Т.А. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России / Т.А. Олейникова, Д.Н. Пожидаева // Журнал «Ремедиум». — 2018. — № 5.
5. Ребров А.П. Боль, нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая болезнь почек: непростые взаимоотношения / А.П. Ребров // Южно-Российский журнал терапевтической практики. — 2022. — № 3(2). — с. 25–31.
6. Анкудинов А.С. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на почечную фильтрацию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и остеоартрозом коленных суставов / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — № 4. — С. 44–49.
7. Бибики Е.Ю. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование / Е.Ю. Бибики, Д.С. Кривоколыско, Г.А. Батищева // Кубанский научный медицинский вестник. — 2022. — № 1 (29). — С. 77–95.
8. Кривоколыско С.Г. Синтез, строение и анальгетическая активность этиловых эфиров 4-((2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил)карбоксамидо-бензойной кислоты / С.Г. Кривоколыско, В.В. Доценко // Журнал общей химии. — 2022. — № 1 (92). — С. 72–91.
9. Бибики Е.Ю. Оценка соматической боли в формалиновом тесте при использовании новых серосодержащих производных ди- и тетрагидропиридинов / Е.Ю. Бибики, А.В. Мязина, С.Г. Кривоколыско // Научно-практический журнал «Заметки Ученого». — 2021. — № 13. — С. 94–102.
10. Мязина А.В. Особенности морфологических преобразований слизистой оболочки желудка на фоне приема НПВС и новых потенциальных анальгетических средств производных 1,4-дигидропиридинов / А.В. Мязина, Е.Ю. Бибики, С.Н. Федченко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. — 2021. — № 4 (19). — С. 39–46.
11. Bibik E.Y. Study of analgesic activity of tetrahydropyridone [2,1-b][1,3,5] triadiazine derivatives / E.Y. Bibik, A.A. Saphonova, A.V. Yeryomin // Research Results in Pharmacology. — 2017. — № 3 (4). — P. 20–25.
12. Бибики Е.Ю. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридино[2,1-b][1,3,5]тиадиазина / Е.Ю. Бибики, И.А. Некраса, А.В. Деменко // Бюллетень сибирской медицины. — 2019. — № 18 (3). — С. 21–28.
13. Кривоколыско С.Г. Морфологические изменения печени на фоне приема НПВС и новых производных 1,4-дигидропиридинов с анальгетической активностью / С.Г. Кривоколыско, Е.Ю. Бибики, К.А. Фролов // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. — 2021. — № 19 (4). — С. 19–32.
14. Gfeller D. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules / D. Gfeller, O. Michielin, V. Zoite // Bioinformatics. — 2013. — № 29 (23). — P. 3073–3079.
15. Бибики Е.Ю. Определение острой пероральной токсичности тетрагидропиридинонов и гексагидрохинолинов, производных α-цианотиоацетамида / Е.Ю. Бибики, М.В. Корокин, С.Г. Кривоколыско // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». — 2019. — № 4. — С. 96–103.
16. Наркевич А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. — 2019. — № 65 (6).
17. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов. — Москва: Гриф и К, 2012. — 941 с.
18. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. — Москва: Медицина, 2002. — 237 с.
19. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных / И.М. Агаянц. — Санкт-Петербург: Научная организация труда, 2015. — 618 с.
20. Петри А. Наглядная статистика в медицине. Учебное пособие / А. Петри, К. Сэбин. — Москва: Гэотар-Медиа, 2000. — 144 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Shostak N.A. Bezopasnost' selektivnyh nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: analiz dannyh poslednih let [The safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: an analysis of recent data] / N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova [et al.] // Clinician. — 2020. — № 14 (1-2). — P. 91–99. — DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99. [in Russian]
2. Hanmurzaeva N.B. Kompleksnyj podhod k terapii boli [An integrated approach to pain therapy] / N.B. Hanmurzaeva, S.B. Hanmurzaeva // Dobrokhotov Readings. — 2019. — № 1. — P. 124–128. [in Russian]
3. Zhuravovskaja D.V. Marketingovyj analiz farmatsevticheskogo rynka nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov na regional'nom urovne [Marketing analysis of the pharmaceutical market of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the regional level] / D.V. Zhuravovskaja, E.E. Loskutova, I.A. Vinogradova // Modern Problems of Science and Education. — 2014. — № 2. — P. 1–8. [in Russian]
4. Olejnikova T.A. Analiz tendentsij razvitiya farmatsevticheskogo rynka nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v Rossii [Analysis of trends in the development of the pharmaceutical market of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Russia] / T.A. Olejnikova, D.N. Pozhidaeva // Journal "Remedium". — 2018. — № 5. [in Russian]
5. Rebrov A.P. Bol', nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty i hronicheskaja bolezn' pochek: neprostyle vzaimootnosheniya [Pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: difficult relationships] / A.P. Rebrov // South Russian Journal of Therapeutic Practice. — 2022. — № 3 (2). — P. 25–31. [in Russian]
6. Ankudinov A.S. Vlijanie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv na pochechnuju fil'tratsiju u patsientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju i osteoartrozom kolennyh sustavov [The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal filtration in patients with chronic heart failure and osteoarthritis of the knee joints] / A.S. Ankudinov, A.N. Kaljagin // ENI Zabaikalsky Medical Bulletin. — 2015. — № 4. — P. 44–49. [in Russian]
7. Bibik E.Ju. Issledovanie novyh proizvodnyh 1,4-digidropiridinov kak potentsial'nyh sredstv s protivovospalitel'noj aktivnost'ju: randomizirovannoe kontroliruemoe issledovanie [Investigation of new 1,4-dihydropyridine derivatives as potential agents with anti-inflammatory activity: a randomized controlled trial] / E.Ju. Bibik, D.S. Krivokolysko, G.A. Batischeva // Kuban Scientific Medical Bulletin. — 2022. — № 1 (29). — P. 77–95. [in Russian]
8. Krivokolysko S.G. Sintez, stroenie i anal'geticheskaja aktivnost' etilovyh efirov 4-({4-(2-furil)-5-tsiano-1,4-digidropiridin-3-il}karboksamido-benzojnoj kisloty [Synthesis, structure and analgesic activity of ethyl esters of 4-({4-(2-furyl)-5-cyano-1,4-dihydropyridine-3-yl}carboxamido-benzoic acid] / S.G. Krivokolysko, V.V. Dotsenko // Journal of General Chemistry. — 2022. — № 1 (92). — P. 72–91. [in Russian]
9. Bibik E.Ju. Otsenka somaticheskoy boli v formalinovom teste pri ispol'zovanii novyh serosoderzhaschih proizvodnyh di- i tetragidropiridinov [Assessment of somatic pain in the formalin test using new sulfur-containing derivatives of di- and tetrahydropyridines] / E.Ju. Bibik, A.V. Mjazina, S.G. Krivokolysko // Scientific and Practical Journal "Notes of a Scientist". — 2021. — № 13. — P. 94–102. [in Russian]
10. Mjazina A.V. Osobennosti morfologicheskikh preobrazovanij slizistoj obolochki zheludka na fone priema NPVS i novyh potentsial'nyh anal'geticheskikh sredstv proizvodnyh 1,4-digidrotiopiridinov [Features of morphological transformations of the gastric mucosa against the background of NSAIDs and new potential analgesic drugs derived from 1,4-dihydrothiopyridines] / A.V. Mjazina, E.Ju. Bibik, S.N. Fedchenko // Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov. — 2021. — № 4 (19). — P. 39–46. [in Russian]
11. Bibik E.Y. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-b] [1,3,5] tiadiazine derivatives / E.Y. Bibik, A.A. Saphonova, A.V. Yeryomin // Research Results in Pharmacology. — 2017. — № 3 (4). — P. 20–25.
12. Bibik E.Ju. Izuchenie adaptogennoj aktivnosti proizvodnyh tetragidropirido[2,1-b][1,3,5]tiadiazina [Study of the adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives] / E.Ju. Bibik, I.A. Nekrasa, A.V. Demenko // Bulletin of Siberian Medicine. — 2019. — № 18 (3). — P. 21–28. [in Russian]
13. Krivokolysko S.G. Morfologicheskie izmeneniya pecheni na fone priema NPVS i novyh proizvodnyh 1,4-digidrotiopiridinov s anal'geticheskoy aktivnost'ju [Morphological changes in the liver after taking NSAIDs and new 1,4-dihydropyridine derivatives with analgesic activity] / S.G. Krivokolysko, E.Ju. Bibik, K.A. Frolov // Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov. — 2021. — № 19 (4). — P. 19–32. [in Russian]
14. Gfeller D. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules / D. Gfeller, O. Michielin, V. Zoite // Bioinformatics. — 2013. — № 29 (23). — P. 3073–3079.
15. Bibik E.Ju. Opredelenie ostroj peroral'noj toksichnosti tetragidropiridonov i geksagidrohlinolynov, proizvodnyh α -tsianoatsetamida [Determination of acute oral toxicity of tetrahydropyridones and hexahydroquinolines, derivatives of α -cyanooacetamide] / E.Ju. Bibik, M.V. Korokin, S.G. Krivokolysko // Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and Health". — 2019. — № 4. — P. 96–103. [in Russian]
16. Narkevich A.N. Metody opredelenija minimal'no neobhodimogo ob'ema vyborke v meditsinskih issledovanijah [Methods for determining the minimum required sample size in medical research] / A.N. Narkevich, K.A. Vinogradov // Social Aspects of Population Health. — 2019. — № 65 (6). [in Russian]
17. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv [Guidelines for conducting preclinical drug trials] / A.N. Mironov. — Moscow: Grif i K, 2012. — 941 p. [in Russian]
18. Avtandilov G.G. Osnovy kolichestvennoj patologicheskoy anatomii [Fundamentals of quantitative pathological anatomy] / G.G. Avtandilov. — Moscow: Meditsina, 2002. — 237 p. [in Russian]
19. Agajants I.M. Azy statistiki v mire himii: Obrabotka eksperimental'nyh dannyh. [The basics of statistics in the world of chemistry: Processing experimental data] / I.M. Agajants. — Saint-Petersburg: Nauchnaja organizatsija truda, 2015. — 618 p. [in Russian]
20. Petri A. Nagljadnaja statistika v meditsine. Uchebnoe posobie [Visual statistics in medicine. The training manual] / A. Petri, K. Sebin. — Moscow: Geotar-Media, 2000. — 144 p. [in Russian]