МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ/MEDICAL CHEMISTRY

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24

IN-SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФИЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ПУТЕЙ ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЙОДАНТИПИРИНА

Научная статья

Шубина А.А.[1,] *, Орлова Т.Н.[2]
[1] ORCID : 0009-0004-9658-3729;
[1, 2] Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (annashubina100[at]gmail.com)

Аннотация

Разработана эффективная методика выделения йодантипирина. Доказательством структуры и чистоты служили: температура плавления 161,2–164,6°C, характерные ИК-полосы поглощения (C=O при 1650 см$^{-1}$, C-I при 607 см$^{-1}$) и УФ-спектр с максимумами при 224 нм и 267 нм (ε = 1,83·10^{3} л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$). In silico анализ выявил высокую вероятность противовирусной (P_a = 0,787) и противовоспалительной (P_a = 0,744) активности исходной молекулы. Среди синтезированных in silico аналогов наилучшие результаты показали производные с заменой бензольного кольца: пиридиновый аналог (**1e**) проявил жаропонижающую активность (P_a = 0,860), а тиофеновый аналог (**1f**) — еще более высокую антипиретическую активность (P_a = 0,879) при полном отсутствии прогнозируемых серьезных побочных эффектов.

Ключевые слова: йодантипирин, PASS Online, химическая модификация, биоизостерия, пиразолоны, электронная спектроскопия, ИК-спектроскопия.

IN SILICO STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY PROFILE, CHEMICAL MODIFICATION PATHWAYS AND PHARMACEUTICAL EFFECTS OF IODANTIPYRINE

Research article

Shubina A.A.[1,] *, Orlova T.N.[2]
[1] ORCID : 0009-0004-9658-3729;
[1, 2] Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russian Federation

* Corresponding author (annashubina100[at]gmail.com)

Abstract

An effective method for isolating iodantipyrine has been developed. The structure and purity were confirmed by: melting point 161.2–164.6°C, characteristic IR absorption bands (C=O at 1650 cm^{-1}, C-I at 607 cm^{-1}) and a UV spectrum with maxima at 224 nm and 267 nm (ε = 1.8^{3}·103 l·mol^{-1}·cm^{-1}). In silico analysis identified a high probability of antiviral (P_a = 0.787) and anti-inflammatory (P_a = 0.744) activity of the parent molecule. Among the in silico synthesised analogues, the best results were achieved by derivatives with benzene ring substitution: the pyridine analogue (1e) exhibited antipyretic activity (P_a = 0.860), and the thiophene analogue (**1f**) showed even higher antipyretic activity (P_a = 0.879) with no predicted serious side effects.

Keywords: iodantipyrine, PASS Online, chemical modification, bioisosterism, pyrazolones, electronic spectroscopy, IR spectroscopy.

Введение

Йодантипирин (4-йод-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-*3H*-пиразол-3-он) — препарат, широко применяемый в России для профилактики и лечения вирусного клещевого энцефалита (см. рис. 1) [1].

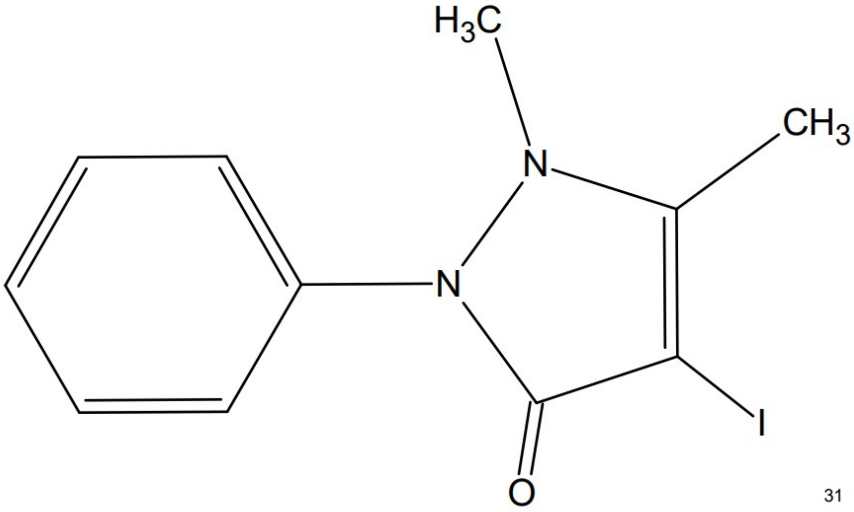


Рисунок 1 - Структура 4-йод-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.1

Данное соединение принадлежит семейству пиразолонов [2]; обладает противовирусным и противовоспалительным фармацевтическим воздействием [3]. Одновременно в зарубежных литературных источниках встречаются упоминания о йодантипирине в качестве вещества для радиометок [4], в том числе для оценки мозгового кровотока [5]; применение соединения в качестве радиофармацевтического препарата возможно при наличии в составе стабильного изотопа йода с массовым числом 127 (I^{127}).

Несмотря на высокую безопасность данного лекарственного препарата [6], отмечаемую многими исследователями, существуют сомнения и пробелы в области селективности действия данного препарата [7]: конкретные молекулярные мишени для данного препарата практически не описаны в современной литературе. Разработка методики выделения действующего вещества йодантипирина из лекарственной матрицы необходима для проведения дальнейших исследований препарата: способов идентификации и распознавания фальсифицированных лекарств [8], высокие требования к чистоте также важны при проведении in vitro тестов на клеточных культурах [9] и при определении полумаксимальных эффективных концентраций [10], при применении хроматографических методов анализа (ВЭЖХ) [11] и т.д.

Таким образом, целью данного исследования является разработка методики выделения и идентификации йодантипирина и оценка перспектив дальнейшей модификации действующего вещества, присутствующего в рассматриваемом лекарственном препарате.

Методы и принципы исследования

Спектры выделенного действующего вещества записывали на спектрофотометре ПЭ 5400 УФ компании «ЭКРОСХИМ» и на ИК-спектрометре Spectrum 65 (Perkin Elmer) методом нарушенного полного внутреннего отражения, температура плавления измерена с помощью прибора Stuart SMP10. Оценка вероятности биологической активности проводилась с помощью программного комплекса PASS Online [12].

В работе использован лекарственный препарат Йодантипирин (АО «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ») следующего состава: йодофеназон — 100,0 мг, крахмал картофельный — 26,0 мг, декстрозы моногидрат — 29,0 мг, повидон К17 — 5,0 мг, стеариновая кислота — 1,0 мг.

Методика выделения действующего вещества йодантипирина из лекарственной матрицы

3 таблетки йодантипирина по 100 мг растирали в фарфоровой ступке до порошкообразного состояния. Полученный порошок переместили в химический стакан объемом 25 мл и залили 15 мл этилового спирта 96%, затем перемешивали на магнитной мешалке в течение 5 минут до образования гомогенной массы, которую отфильтровывали. Фильтрат медленно упаривали на плитке при температуре 50-60 ºС, не допуская перегрева. Сухой остаток промыли этилацетатом от остаточных количеств поливинилпирролидона и стеариновой кислоты, после чего декантировали. Выделенное действующее вещество поставили сушиться в шкаф при температуре 50 ºС на 1 час. Выход составил 68% (масса сухого остатка — 204 мг).

Основная часть

С целью идентификации и подтверждения выделения 4-йод-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-*3H*-пиразол-3-она измерен диапазон температур плавления, который составил 161,2-164,6 ºС (Т=3,4 ºС), что соответствует данным из ГФ РФ [13].

Измерен электронный спектр (см. рис. 2) выделенного действующего вещества (растворитель – дистиллированная вода): обнаружены 2 типа $\pi \rightarrow \pi^*$ переходов бензольного (λ_{max1}=224 нм) и пиразолонового кольца (λ_{max2}=267 нм). Молярный коэффициент экстинкции соединения составил $\varepsilon = 1{,}83 \cdot 10^3$ л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$.

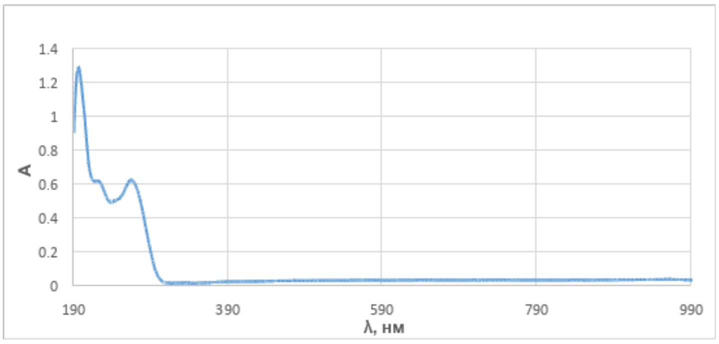


Рисунок 2 - Электронный спектр йодантипирина
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.2

Действующее вещество идентифицировано и методом ИК-спектроскопии (см. рис. 3): найдены характерные полосы поглощения (полный список — см. табл. 1), соответствующие входящим в состав функциональным группам: бензольное кольцо (C-H 3058-2918 см$^{-1}$, C=C 1592-1556 см$^{-1}$), C=O и C-N пиразолонового кольца (1650 и 1333 см$^{-1}$ соответственно), C-I (607 см$^{-1}$). Интересно, что замещение в 4-м положении пиразолонового кольца (по аналогии с аминогруппой [14]) влияет на распределение электронной плотности в молекуле, что приводит к изменению полос C-N, N-N на 10-20 см$^{-1}$, которые приведены в литературных данных для незамещенного антипирина [15].

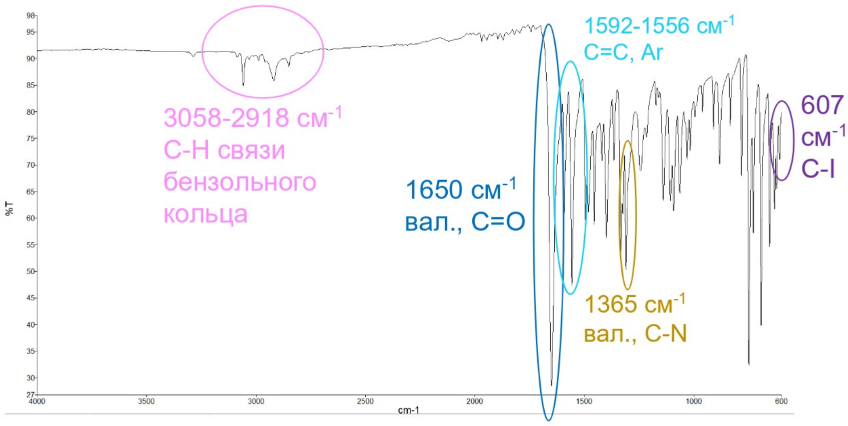


Рисунок 3 - ИК-спектр выделенного действующего вещества йодантипирина
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.3

Таблица 1 - Полосы поглощения, присутствующие на ИК-спектре йодантипирина

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.4

Волновое число, см$^{-1}$	Интенсивность, %T	Группировки атомов
3058,01	84,97	C-H, валентное
2918,40	85,82	CH_3, симметричное валентное
1650,12	28,50	C=O валентное
1592,20	60,50	C=C, C=N; валентное
1556,94	47,38	C=N, валентное
1494,66	58,37	C=C, валентное
1481,36	61,17	C=C, валентное
1454,89	58,82	-CH_3, асимметричное, деформационное
1419,11	70,80	деформационное, –CH_3
1365,17	70,86	C-N, валентное
1242,61	68,99	C-O, валентное
1215,21	75,25	C-N, валентное
1106,82	63,28	N-N, валентное

Волновое число, $см^{-1}$	Интенсивность, %T	Группировки атомов
1063,41	64,73	$-CH_3$, качательное
1030,88	71,09	$-CH_3$, качательное
909,85	76,68	Ароматическое C-H, внеплоскостное
727,61	57,14	Ароматическое C-C-C, внеплоскостное
607,22	71,11	C-I, валентное

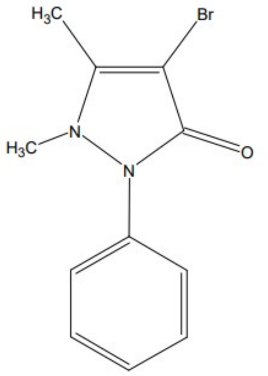
В программном комплексе PASS Online [12] изучена вероятность биологической активности и нежелательных побочных эффектов для йодантипирина (см. табл. 2). Исходное лекарственное вещество (см. рис. 1) имеет высокую противовирусную (0,787), противовоспалительную (0,744) активность и может применяться в качестве обезболивающего (0,724). С P_a>0,7 присутствует лишь 2 типа побочных эффектов: синдром Свита и подергивание, что подтверждает опытные данные о безопасности данного препарата.

Таблица 2 - Вероятность биологического воздействия йодантипирина

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.5

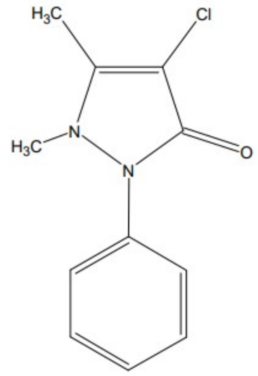
P_a	P_i	Активность
0,787	0,003	Противовирусный (пикорнавирус)
0,744	0,011	Противовоспалительное средство
0,724	0,008	Обезболивающее
0,863	0,009	Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)
0,720	0,088	Подергивание

Был проведен ряд биоизостерических замен для препарата. Последовательная замена функциональных групп в сравнении с исходным препаратом отражена на рис. 4.



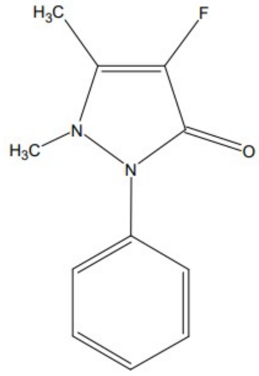
1a

4-бромо-1,5-диметил-2-фенил-1,
2-дигидро-3Н-пиразол-3-он



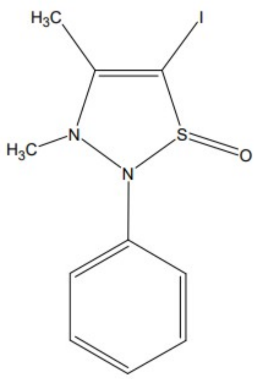
1b

4-хлоро-1,5-диметил-2-фенил-1,2
-дигидро-3Н-пиразол-3-он



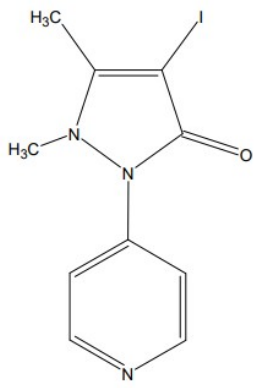
1c

4-фторо-1,5-диметил-2-фенил-1,
2-дигидро-3Н-пиразол-3-он



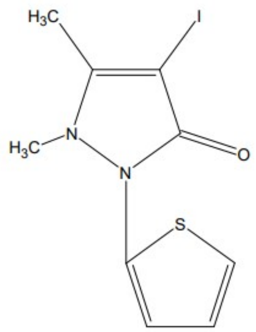
1d

5-иодо-3,4-диметил-2-фенил-2,3-
дигидро-1,2,3-тиадиазол-1-оксид



1e

4-иодо-1,5-диметил-2-(пиридин-4
-ил)-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он



1f

4-иодо-1,5-диметил-2-(тиофен-2-
ил)-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он

Рисунок 4 - Структуры — производные йодантипирина, полученные путем биоизостерических замен

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.6

Соединение **1a**, содержащее бром вместо йода (см. табл. 3), проявляло с вероятностью 0,771 активность как анальгетика и 0,781 — антигипоксическое воздействие, отсутствующее ранее, но при этом вероятность возникновения побочных эффектов осталась на том же уровне, и снизилась на 5,1% противовоспалительная активность.

Таблица 3 - Вероятность биологического воздействия соединения 1a

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.7

P_a	P_i	Активность
0,790	0,005	Обезболивающее
0,781	0,004	Антигипоксическое
0,771	0,005	Неопиоидный анальгетик
0,706	0,015	Противовоспалительное средство
0,863	0,009	Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)

Замена галогена на хлор в 4-м положении (структура **1b**; см. табл. 4) понизила противовирусное воздействие на 10,54%, увеличила токсичность (4 побочных эффекта вместо 2), в том числе серьезные (полиорганная недостаточность и др.); возросла вероятность возникновения 2-х исходных (синдром Свита и подергивание).

Таблица 4 - Вероятность биологического воздействия соединения 1b

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.8

P_a	P_i	Активность
0,704	0,005	Противовирусный (пикорнавирус)
0,702	0,008	Антигипоксическое
0,907	0,004	Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)
0,790	0,047	Подергивание
0,742	0,021	Полиорганная недостаточность
0,733	0,017	Желудочно-кишечное кровотечение

Замена на фтор (структура **1c**; см. табл. 5) сопровождалась ростом на 11,83% противовоспалительного воздействия, на 14,75% — обезболивающего; появились как антигипоксический эффект (0,747), так и возможность лечения ревматоидного артрита (0,721).

Таблица 5 - Вероятность биологического воздействия соединения 1c

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.9

P_a	P_i	Активность
0,832	0,005	Противовоспалительное средство
0,831	0,005	Обезболивающее
0,815	0,005	Анальгетик, неопиоидный
0,747	0,005	Антигипоксическое
0,721	0,004	Лечение ревматоидного артрита
0,897	0,005	Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)
0,803	0,006	Ингибитор тромбоцитопоэза
0,783	0,009	Желудочно-кишечное кровотечение
0,743	0,028	Фибрилляция предсердий
0,756	0,067	Подергивание

Таким образом, в ряду галогенов токсичность (оцениваемая по вероятности проявления синдрома Свита, что также соотносилось с количеством, ущербом для здоровья и вероятностью проявления остальных побочных эффектов) возрастала в ряду: -I ≈ -Br < -F < -Cl.

Замена карбонильной группы пиразолонового кольца на биоизостерическую сульфоксидную (структура **1d**, см. табл. 6) группу привела к исчезновению всех видов фармацевтического воздействия при P_a>0,7, в то время как побочные эффекты оставались (вероятность возникновения существенно не изменилась; см. табл. 5).

Таблица 6 - Вероятность биологического воздействия соединения 1d

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.10

P_a	P_i	Активность
0,859	0,010	Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)
0,712	0,028	Полиорганная недостаточность
0,740	0,076	Подергивание

Наиболее перспективными оказались замены фенильного радикала на пиридиновое кольцо (**1e**) и тиофен (**1f**) — см. табл. 7 и 8 соответственно. В первом случае вероятность возникновения синдрома Свита в сравнении с исходной молекулой уменьшилась, но крайне незначительно (на 0,46%). Появилось жаропонижающее действие (0,860), но противовирусное понизилось на 8,25%.

Таблица 7 - Вероятность биологического воздействия соединения 1e

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.11

P_a	P_i	Активность
0,860	0,003	Жаропонижающее
0,722	0,005	Противовирусный (пикорнавирус)
0,736	0,023	Изменение цвета ногтей
0,748	0,037	Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)

Во втором — побочных эффектов при P_a>0,7 вообще не наблюдается, при этом жаропонижающее действие еще выше, чем у предыдущего соединения (0,879 против 0,860), что делает указанные молекулы перспективными для синтеза в качестве потенциальных препаратов-антипиретиков.

Таблица 8 - Вероятность биологического воздействия соединения 1f

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.24.12

P_a	P_i	Активность
0,879	0,003	Жаропонижающее
0,740	0,054	Убихинол-ингибитор цитохром-с-редуктазы

Более того, полученные в ходе анализа закономерности «структура-свойство» данные можно интерпретировать следующим образом: предполагаемым фармакофором в йодантипирине является пиразолоновое кольцо, которое оказывает противовирусное и противовоспалительное действие. Данный тезис также подтверждает то, что при любой попытке замены карбонильной группы, являющейся неотъемлемой части пиразолонового кольца, терапевтического эффекта при P_a>0,7 не наблюдалось.

Заключение

Разработана и апробирована методика выделения йодантипирина из лекарственной формы, подтвержденная данными, полученными с помощью физико-химических методов анализа. Ключевыми доказательствами чистоты и идентичности вещества являются: УФ-спектр с λ_{max1}=224 нм, λ_{max2}=267 нм, а также ИК-спектр, показавший наличие всех характерных группировок, включая карбонильную (1650 см$^{-1}$) и связь C-I (607 см$^{-1}$). Производное 1f (замена фенила на тиофен) продемонстрировало наивысшую жаропонижающую активность (Pa = 0,879) и полное отсутствие прогнозируемых побочных эффектов с вероятностью P_a > 0,7, что делает его самым перспективным кандидатом. Производное 1c (замена йода на фтор) показало значительное усиление противовоспалительной (P_a = 0,832, +11,83%) и обезболивающей (P_a = 0,831, +14,75%) активности по сравнению с исходной молекулой. Таким образом, работа предоставляет экспериментальную основу для целенаправленного синтеза новых производных йодантипирина с улучшенными физиологическими свойствами.

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. Ашихмин Я.И. Сравнительный клинико-экономический анализ Йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита / Я.И. Ашихмин, Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева // Качественная клиническая практика. — 2015. — № 1. — С. 45–51. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-kliniko-ekonomicheskiy-analiz-yodantipirina-dlya-ekstrennoy-profilaktiki-kleschevogo-entsefalita (дата обращения: 18.10.25).

2. Asif M. Approaches For Chemical Synthesis And Diverse Pharmacological Significance Of Pyrazolone Derivatives: A Review / M. Asif, M. Imran, A. Husain // Journal of the Chilean Chemical Society. — 2021. — № 2. — P. 5149–5163. — URL: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-97072021000205149&script=sci_arttext&tlng=pt (accessed: 18.10.25).

3. Полторацкая Н.В. Оценка эффективности профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заражения клещевым энцефалитом. / Н.В. Полторацкая, Т.Н. Полторацкая, Н.Г. Жукова и др. // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2023. — № 1. — С. 40–45. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-

effektivnosti-profilakticheskih-meropriyatiy-napravlennyh-na-preduprezhdenie-zarazheniya-kleschevym-entsefalitom (дата обращения: 18.10.25).

4. Chu R.Y.L. Dosimetry of iodoantipyrine / R.Y.L. Chu, E. Sabinus, G. Basmadjian // European Journal of Nuclear Medicine. — 1989. — № 15. — P. 796–799. — URL: https://link.springer.com/article/10.1007/BF00255499#citeas (accessed: 18.10.25). — DOI: 10.1007/BF00255499

5. Ciarmiello A. PET-CT and PET-MRI in Neurology / A. Ciarmiello, L. Mansi. — La Spezia: SWOT Analysis Applied to Hybrid Imaging, 2016. — 318 p. — URL: https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-31614-7. (accessed: 18.10.25).

6. Bax N.D. Inhibition of antipyrine metabolism by beta-adrenoceptor antagonists / N.D. Bax, M.S. Lennard, G.T. Tucker // British Journal of Clinical Pharmacology. — 1981. — № 12. — P. 779–784. — DOI: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01306.x

7. Wilson L.M.E. Iodination of antipyrine with [N–I–N]+ and carbonyl hypoiodite iodine (I) complexes. / L.M.E. Wilson, K. Rissanen, J.S. Ward // New Journal of Chemistry. — 2023. — № 47. — P. 2978-2982. — DOI: 10.1039/D2NJ05349G

8. Balasubramaniam V. Isolation of industrial important bioactive compounds from microalgae. / V. Balasubramaniam // Molecules. — 2021. — № 4. — P. 943. — DOI: 10.3390/molecules26040943

9. Weiskirchen S. A Beginner’s Guide to Cell Culture: Practical Advice for Preventing Needless Problems. / S. Weiskirchen, S.K. Schroder, E.M. Buhl et al. // Cells. — 2023. — № 12. — P. 1–23. — DOI: 10.3390/cells12050682

10. Dimirtijevic D. Toward Realistic Dosimetry*In Vitro*: Determining Effective Concentrations of Test Substances in Cell Culture and Their Prediction by an*In Silico*Mass Balance Model. / D. Dimirtijevic, E. Fabian, N. Beate et al. // Chem Res Toxicol. — 2022. — № 35. — P. 1962–1973. — DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00128

11. Величко В.В. Разработка и валидация ВЭЖХ-методики определения кофейной кислоты в траве нонеи русской / В.В. Величко, А.В. Ластовка, М.Е. Карташова и др. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2025. — № 2. — С. 222–228. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-i-validatsiya-vezhh-metodiki-opredeleniya-kofeynoy-kisloty-v-trave-nonei-russkoy (дата обращения: 18.10.25).

12. Filimonov D.A. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. / D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Gloriozova et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2014. — № 50. — P. 444–457. — DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1

13. Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей: приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377 ФС.2.1.0604.

14. Dinagaran S. Growth, physico-chemical properties, opto-electrical characteristics, thermo-mechanical and DFT studies of 4-aminoantipyrine single crystals. / S. Dinagaran, J. Gajendiran, S.R. Gokul et al. // Journal of Molecular Structure. — 2023. — № 1271. — DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.134084

15. Nguyen A.V. Synthesis, characterization, and sorption activity of novel azo-colorants derived from phloroglucinol and antipyrine and their metal complexes. / A.V. Nguyen, A.T. Ngoc Vu, L.V. Bazan et al. // RSC Advances. — 2022. — № 12. — P. 888–898. — DOI: 10.1039/D1RA07254D

Список литературы на английском языке / References in English

1. Ashikhmin Ya.I. Sravnitelnii kliniko-ekonomicheskii analiz Yodantipirina dlya ekstrennoi profilaktiki kleshchevogo entsefalita [Comparative clinical and economic analysis of Iodantipyrine for emergency prevention of tick-borne encephalitis] / Ya.I. Ashikhmin, D.Yu. Belousov, Ye.V. Afanaseva // Kachestvennaya klinicheskaya praktika [High-quality clinical practice]. — 2015. — № 1. — P. 45–51. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-kliniko-ekonomicheskiy-analiz-yodantipirina-dlya-ekstrennoy-profilaktiki-kleschevogo-entsefalita (accessed: 18.10.25). [in Russian]

2. Asif M. Approaches For Chemical Synthesis And Diverse Pharmacological Significance Of Pyrazolone Derivatives: A Review / M. Asif, M. Imran, A. Husain // Journal of the Chilean Chemical Society. — 2021. — № 2. — P. 5149–5163. — URL: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-97072021000205149&script=sci_arttext&tlng=pt (accessed: 18.10.25).

3. Poltoraczkaya N.V. Ocenka e'ffektivnosti profilakticheskix meropriyatij, napravlenny'x na preduprezhdenie zarazheniya kleshhevy'm e'ncefalitom [Evaluation Of The Effectiveness Of Preventive Measures Aimed At Preventing Infection With Tick-Borne Encephalitis]. / N.V. Poltoraczkaya, T.N. Poltoraczkaya, N.G. Zhukova et al. // Infectious diseases: News. Opinions. Training. — 2023. — № 1. — P. 40–45. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-profilakticheskih-meropriyatiy-napravlennyh-na-preduprezhdenie-zarazheniya-kleschevym-entsefalitom (accessed: 18.10.25). [in Russian]

4. Chu R.Y.L. Dosimetry of iodoantipyrine / R.Y.L. Chu, E. Sabinus, G. Basmadjian // European Journal of Nuclear Medicine. — 1989. — № 15. — P. 796–799. — URL: https://link.springer.com/article/10.1007/BF00255499#citeas (accessed: 18.10.25). — DOI: 10.1007/BF00255499

5. Ciarmiello A. PET-CT and PET-MRI in Neurology / A. Ciarmiello, L. Mansi. — La Spezia: SWOT Analysis Applied to Hybrid Imaging, 2016. — 318 p. — URL: https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-31614-7. (accessed: 18.10.25).

6. Bax N.D. Inhibition of antipyrine metabolism by beta-adrenoceptor antagonists / N.D. Bax, M.S. Lennard, G.T. Tucker // British Journal of Clinical Pharmacology. — 1981. — № 12. — P. 779–784. — DOI: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01306.x

7. Wilson L.M.E. Iodination of antipyrine with [N–I–N]+ and carbonyl hypoiodite iodine (I) complexes. / L.M.E. Wilson, K. Rissanen, J.S. Ward // New Journal of Chemistry. — 2023. — № 47. — P. 2978-2982. — DOI: 10.1039/D2NJ05349G

8. Balasubramaniam V. Isolation of industrial important bioactive compounds from microalgae. / V. Balasubramaniam // Molecules. — 2021. — № 4. — P. 943. — DOI: 10.3390/molecules26040943

9. Weiskirchen S. A Beginner’s Guide to Cell Culture: Practical Advice for Preventing Needless Problems. / S. Weiskirchen, S.K. Schroder, E.M. Buhl et al. // Cells. — 2023. — № 12. — P. 1–23. — DOI: 10.3390/cells12050682

10. Dimirtijevic D. Toward Realistic Dosimetry*In Vitro*: Determining Effective Concentrations of Test Substances in Cell Culture and Their Prediction by an*In Silico*Mass Balance Model. / D. Dimirtijevic, E. Fabian, N. Beate et al. // Chem Res Toxicol. — 2022. — № 35. — P. 1962–1973. — DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00128

11. Velichko V.V. Razrabotka i validatsiya VEZhKh-metodiki opredeleniya kofeinoi kisloti v trave nonei russkoi [Development and validation of HPLC-a method for the determination of caffeic acid in Russian nonea grass] / V.V. Velichko, A.V. Lastovka, M.E. Kartashova [et al.] // Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya [Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Devices]. — 2025. — № 2. — P. 222–228. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-i-validatsiya-vezhh-metodiki-opredeleniya-kofeynoy-kisloty-v-trave-nonei-russkoy (accessed: 18.10.25). [in Russian]

12. Filimonov D.A. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. / D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Gloriozova et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2014. — № 50. — P. 444–457. — DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1

13. Ob utverzhdenii obshchikh farmakopeinikh statei i farmakopeinikh statei [On approval of general pharmacopoeia articles and pharmacopoeia statuses]: Order of the Ministry of Health of Russia dated 07/20/2023 No. 377 FS.2.1.0604 [in Russian]

14. Dinagaran S. Growth, physico-chemical properties, opto-electrical characteristics, thermo-mechanical and DFT studies of 4-aminoantipyrine single crystals. / S. Dinagaran, J. Gajendiran, S.R. Gokul et al. // Journal of Molecular Structure. — 2023. — № 1271. — DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.134084

15. Nguyen A.V. Synthesis, characterization, and sorption activity of novel azo-colorants derived from phloroglucinol and antipyrine and their metal complexes. / A.V. Nguyen, A.T. Ngoc Vu, L.V. Bazan et al. // RSC Advances. — 2022. — № 12. — P. 888–898. — DOI: 10.1039/D1RA07254D