

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.136.62>

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗУЧЕНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАНЕЕ НЕИЗВЕСТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

Научная статья

Олейник И.С.<sup>1\*</sup>, Бибики Е.Ю.<sup>2</sup>, Кривоколыско С.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0009-5386-181X;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-7470-608X;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-9879-9217;

<sup>1,2,3</sup> Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (irina.oleynik.0511[at]gmail.com)

### Аннотация

Цель исследований – анализ результатов изучения анальгетической активности новых производных цианотиоацетамида.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводились на базе кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Исследования реализованы на 200 белых лабораторных крысах мужского пола массой 180...260 г. Эксперимент полностью соответствовал Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г., №708н и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). Определение обезболивающей активности проводилось в тесте горячей пластины (животных помещали на разогретую до 50...54°C металлическую пластину, на которой животных окружали стеклянным цилиндром), а также в тесте тепловой иммерсии хвоста (хвост экспериментальной крысы погружали в горячую воду, нагретую в среднем до 52 °C).

Результаты. В тесте горячей пластины образцами-лидерами стали d02-149 и d02-139 (цианотиоацетамид d02-139 эффективнее метамизола натрия в 2,45 раза, а d02-149 в 1,81 раза). В фармакологическом тесте тепловой иммерсии хвоста лучший результат по оказанию болеутоляющих свойств отразил образец с лабораторным шифром d02-122, эффективность которого выше, чем у метамизола натрия в 2,5 раза.

Заключение. Ранее неизвестные производные цианотиоацетамида обладают анальгетическими свойствами, что позволяет их рассматривать в качестве перспективных болеутоляющих препаратов.

**Ключевые слова:** анальгетическая активность, болеутоляющие свойства, обезболивающая активность, болевой синдром, производные цианотиоацетамида.

## AN ANALYSIS OF THE RESULTS OF ANALGESIC ACTIVITY OF PREVIOUSLY UNKNOWN CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES

Research article

Oleynik I.S.<sup>1\*</sup>, Bibik Y.Y.<sup>2</sup>, Krivokolisko S.G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0009-5386-181X;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-7470-608X;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-9879-9217;

<sup>1,2,3</sup> Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russian Federation

\* Corresponding author (irina.oleynik.0511[at]gmail.com)

### Abstract

Objective of the research: to analyse the results of studying analgesic activity of new cyanthioacetamide derivatives.

Materials and Methods. Experimental studies were carried out on the basis of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology of the Lugansk State Medical University named after St. Luke, Ministry of Health of the Russian Federation. The research was carried out on 200 white male laboratory rats weighing 180...260 g. The experiment fully complied with the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 23 August 2010, № 708n and the European Union Directive on the protection of animals used for scientific purposes (2010/63/EU). The analgesic activity was determined in the hot plate test (animals were placed on a metal plate heated to 50...54°C, on which the animals were surrounded by a glass cylinder), as well as in the tail heat immersion test (the tail of the experimental rat was immersed in hot water heated to an average of 52°C).

Results. In the hot plate test, the leading samples were d02-149 and d02-139 (cyanthioacetamide d02-139 was 2.45 times more effective than sodium metamizole and d02-149 was 1.81 times more effective than sodium metamizole). In the pharmacological test of thermal tail immersion, the best result in terms of analgesic properties was reflected by the sample with laboratory code d02-122, the effectiveness of which is 2.5 times higher than that of sodium metamizole.

Conclusion. Previously unknown cyanthioacetamide derivatives possess analgesic properties, which allows them to be regarded as promising analgesic drugs.

**Keywords:** analgesic activity, pain relieving properties, pain relieving activity, pain syndrome, cyanthioacetamide derivatives.

## Введение

Проблема купирования боли является актуальным направлением доклинической, клинической и экспериментальной медицины, являясь предметом фармакологических исследований [12]. Поиск новых обезболивающих лекарственных средств является одной из важнейших задач медицины, которые по своей эффективности и безопасности превосходят аналоги, существующие на фармацевтическом рынке и имеющие обширный спектр нежелательных реакций и противопоказаний [8], [9], [10], [11]. Перспективным доступным реагентом, зарекомендовавшим себя в качестве незаменимого строительного блока при получении обширного круга гетероциклических соединений, является цианотиоацетамид [4], [5], [6], [7]. Виртуальный биоскрининг производных цианотиоацетамида подтверждает наличие огромного спектра биомишеней, что дает возможность использовать данные соединения в различных направлениях медицины. Таким образом, нами были отобраны с помощью программы SwissTargetPrediction восемь новых производных цианотиоацетамида, которые могут использоваться как потенциальные болеутоляющие средства [3].

## Методы и принципы исследования

Экспериментальные исследования полностью соответствуют Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г., №708н, а также Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). Изучение обезболивающей активности проведено на базе кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Эксперимент реализован на 200 белых лабораторных крысах-самцах, масса которых варьировалась от 180 до 260 г. Животные в каждом тесте были поделены на 10 групп ( $n = 10$ ): контрольная, референтная и 8 экспериментальных групп. Контрольные группы животных не подвергались фармакокоррекции. Референтные группы получали за 1,5 часа до проведения исследования метамизол натрия (Анальгин ОАО «Фармстандарт») в дозе 7 мг/кг через желудочный зонд. Экспериментальным животным вводили внутривенно за 1,5 часа до проведения фармакологических тестов в дозе 5 мг/кг образцы в виде суспензии с лабораторными шифрами: d02-149, d02-123, d02-122, d02-128, d02-141, d02-139, d02-168 и d02-133. Для определения наличия обезболивающих свойств новых синтезированных соединений, были выбраны два классических фармакологических теста: горячая пластина [1], [2] и тепловая иммерсия хвоста [1].

Обработка и анализ полученных экспериментальных данных основывались на предположении о нормальности их распределения, которое проверялось по критерию Шапиро-Уилка (в онлайн-ресурсе Shapiro-Wilk Test Calculator — <https://www.statskingdom.com/shapiro-wilk-test-calculator.html>), так как в большинстве случаев количество замеров  $n < 50$ . Установлено, что данные почти во всех группах имеют нормальное распределение или близкое к нему. Для данных групп также определялись: среднее арифметическое  $\bar{x}$ ; дисперсия значений  $s^2$  вокруг среднего арифметического; среднеквадратическое отклонение  $s$  в онлайн-ресурсе (Среднее арифметическое, дисперсия, вариация – <https://allcalc.ru/node/89>); разность,  $\delta$  (в см и %) отдельных групп, а также средние значения разности групп сравнения и исследуемых образцов. В связи с индивидуальными характеристиками экспериментальных животных, однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации  $V$  в указанном онлайн-ресурсе. Считалось, что, если значение коэффициента вариации менее 33%, то совокупность данных является однородной, если более 33%, то неоднородной.

Если коэффициент вариации превышал 33%, то это говорило о необходимости исключения определённых значений. Оценка значений исключаемых данных и сглаживание ряда данных производились на основе 95%-го доверительного интервала, размер которого по опытным группам определялся в зависимости от значений статистических показателей в онлайн-калькуляторе: «Изучай электронику» (<https://learningaboutelectronics.com>).

Различия между группами оценивались в сравнении с контрольной группой методом параметрической статистики по критерию Стьюдента, с использованием стандартных программных методов описательной статистики.

Также в сравнение групп данных экспериментальных исследований производилось множественным непараметрическим методом по критерию Крускала-Уоллиса с апостериорным тестом Данна и поправкой Бонферрони в онлайн-ресурсе KruskalWallis Test Calculator (<https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>).

## Основные результаты

Итоговые результаты исследования обезболивающей активности в тесте горячей пластины новых производных цианотиоацетамида представлены в табл. 1.

Таблица 1 - Результаты экспериментальных исследований болеутоляющей активности в тесте горячей пластины новых производных цианотиоацетамида

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.136.62.1>

Опытная группа	Измеренное в экспериментах время латентного периода до начала прыжков с поверхности горячей пластины $a$ , сек		Статистические характеристики: Среднее время латентного периода до начала прыжков с поверхности горячей пластины $a_{cp}$ , сек; дисперсия $s^2$ ; среднеквадратическое отклонение $s$ ; коэффициент вариации $V$ , %	
	Доверительный интервал	Исключаемые значения	Полученные по данным экспериментов	Полученные после сглаживания данных

				экспериментов
Референтная (Анальгин ОАО «Фармстан- дарт», 7 мг/кг) X1	21, 27, 25, 18, 60, 40, 25, 37, 41, 35			$a_{cp} = 32,9$ с; $s^2 = 154,9$ ; $s = 12,4$ ; $V = 37,8\%$
	$24,0 < a_{cp} < 41,8$	21, 18, 60		
	$*p = 0,31 > \alpha = 0,05$			
Контрольная X2	22, 17, 18, 20, 10, 17, 17, 18, 15, 14			$a_{cp} = 16,8$ с; $s^2 = 26,2$ ; $s = 5,1$ ; $V = 31,5\%$
	$12,6 < a_{cp} < 19,8$	10, 22		
	$*p = 0,71 > \alpha = 0,05$			
1. d02-128 (5 мг/кг) X3	13, 20, 21, 17, 14, 18, 9, 11, 10, 19			$a_{cp} = 15,2$ с; $s^2 = 17,2$ ; $s = 4,2$ ; $V = 27,6\%$
	$10,9 < a_{cp} < 19,1$	20, 21, 9, 10		
	$*p = 0,45 > \alpha = 0,05$			
2. d02-141 (5 мг/кг) X4	26, 35, 27, 25, 32, 28, 27, 30, 29, 34			$a_{cp} = 29,3$ с; $s^2 = 10,4$ ; $s = 3,2$ ; $V = 11,0\%$
	$27,0 < a_{cp} < 32,1$	26, 35, 25, 34		
	$*p = 0,49 > \alpha = 0,05$			
3. d02-122 (5 мг/кг) X5	8, 30, 34, 93, 63, 44, 38, 53, 48, 36			$a_{cp} = 44,7$ с; $s^2 = 454,6$ ; $s = 21,3$ ; $V = 47,7\%$
	$29,5 < a_{cp} < 60,0$	8, 93, 63		
	$*p = 0,60 > \alpha = 0,05$			
4. d02-133 (5 мг/кг) X6	33, 35, 64, 70, 48, 36, 51, 62, 36, 49			$a_{cp} = 48,4$ с; $s^2 = 162,6$ ; $s = 12,8$ ; $V = 26,3\%$
	$39,2 < a_{cp} < 62,1$	33, 35, 64, 70, 36, 36		
	$*p = 0,21 > \alpha = 0,05$			
5. d02-123 (5 мг/кг) X7	61, 93, 38, 42, 50, 36, 47, 42, 53, 32			$a_{cp} = 49,4$ с; $s^2 = 277,6$ ; $s = 16,7$ ; $V = 33,7\%$
	$37,4 < a_{cp} < 61,3$	93, 36, 32		
	$*p = 0,88 > \alpha = 0,05$			
6. d02-168 (5 мг/кг) X8	35, 42, 63, 63, 38, 44, 57, 45, 61, 52			$a_{cp} = 50,0$ с; $s^2 = 100,6$ ; $s = 10,0$ ; $V = 20,1\%$
	$41,9 < a_{cp} < 57,2$	35, 63, 63, 38, 61		
	$*p = 0,28 > \alpha = 0,05$			
7. d02-149 (5 мг/кг) X9	69, 65, 50, 78, 64, 53, 61, 58, 51, 48			$a_{cp} = 59,7$ с; $s^2 = 82,4$ ; $s = 9,1$ ; $V = 15,2\%$
	$52,9 < a_{cp} < 66,2$	69, 50, 78, 51, 48		
	$*p = 0,68 > \alpha = 0,05$			
8. d02-139 (5 мг/кг) X10	95, 96, 90, 78, 89, 61, 58, 74, 98, 68			$a_{cp} = 80,7$ с; $s^2 = 201,0$ ; $s = 14,2$ ; $V = 17,6\%$
	$70,5 < a_{cp} < 90,9$	95, 96, 61, 58, 98		
	$*p = 0,25 > \alpha = 0,05$			

Примечание:  $p$ -критерий, показывающий, что полученные данные имеют нормальное распределение, если значение  $p$  больше принятого уровня значимости  $\alpha = 0,05$

Множественное сравнение данных экспериментальных исследований обезболивающей активности в тесте горячей пластины по критерию Крускала-Уоллиса представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Результаты множественного сравнения данных экспериментальных исследований болеутоляющей активности в тесте горячей пластины по критерию Крускала-Уоллиса

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.136.62.2>

Пара	x1-x2	x1-x3	x1-x4	x1-x5	x1-x6	x1-x7	x1-x8	x1-x9
$p$	0,078	0,065	0,690	0,343	0,050	0,089	0,103	0,007
Пара	x1-x10	x2-x3	x2-x4	x2-x5	x2-x6	x2-x7	x2-x8	x2-x9
$p$	0,0009	0,831	0,177	0,006	0,0006	0,0004	0,001	0,00001
Пара	x2-x10	x3-x4	x3-x5	x3-x6	x3-x7	x3-x8	x3-x9	x3-x10
$p$	5,6e-7	0,143	0,006	0,0006	0,0005	0,001	1,7e-5	9,5e-7

Пара	x4-x5	x4-x6	x4-x7	x4-x8	x4-x9	x4-x10	x5-x6	x5-x7
<i>p</i>	0,178	0,024	0,036	0,046	0,002	0,0002	0,269	0,451
Пара	x5-x8	x5-x9	x5-x10	x6-x7	x6-x8	x6-x9	x6-x10	x7-x8
<i>p</i>	0,445	0,068	0,01439	0,643	0,713	0,578	0,270	0,940
Пара	x7-x9	x7-x10	x8-x9	x8-x10	x9-x10	-	-	-
<i>p</i>	0,257	0,078	0,327	0,119	0,562	-	-	-

По результатам табл. 2 установлено, что апостериорный тест Данна с использованием поправки Бонферрони (0,0011) показал, что средние ранги следующих пар различаются (где  $p < \alpha$ ): x1-x9; x1-x10; x2-x5; x2-x6; x2-x7; x2-x8; x2-x9; x2-x10; x3-x5; x3-x6; x3-x7; x3-x8; x3-x9; x3-x10; x4-x10; x4-x6; x4-x7; x4-x8; x4-x9; x4-x10; x5-x10.

В сравнении с референтной группой наибольшую обезболивающую активность показывают образцы x9 (d02-149) и x10 (d02-139). В контрольной группе среднее значения времени нахождения экспериментальных животных на горячей пластине, покрытой цилиндром, составило 17,0 сек. Предварительное введение через желудочный зонд метамизола натрия отразило характерное для анальгетического лекарственного средства увеличение латентного периода до возникновения ноцицептивного импульса в 1,95 раза (составляет 32,9 сек, после сглаживания данных этот показатель равняется 32,8 сек).

В сравнении с референтной группой, получавшей метамизол натрия, наибольшую обезболивающую активность показывают образцы x9 (d02-149) и x10 (d02-139). Максимально выраженная обезболивающая активность данных соединений обусловлена увеличением латентного периода до начала облизывания задних лап у образца d02-149 в 3,7 раза и соединения с шифром d02-139 в 5,0 раза.

Результаты исследований обезболивающей активности новых синтезированных производных цианотиоацетамида в тесте иммерсии хвоста представлены в табл. 3.

Таблица 3 - Результаты обезболивающей активности в тесте тепловой иммерсии хвоста синтезированных производных цианотиоацетамида

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.136.62.3>

Опытная группа	Измеренное в экспериментах время латентного периода тепловой иммерсии хвоста <i>a</i> , сек		Статистические характеристики: Среднее время латентного периода тепловой иммерсии хвоста $a_{cp}$ , сек; дисперсия $s^2$ ; среднееквадратическое отклонение $s$ ; коэффициент вариации $V$ , %	
	Доверительный интервал	Исключаемые значения	Полученные по данным экспериментов	Полученные после сглаживания данных экспериментов
1. Референтная (Анальгин ОАО «Фармстандарт», 7 мг/кг) X1	19, 15, 19, 14, 18, 14, 14, 15, 14, 17		$a_{cp} = 15,9$ с; $s^2 = 4,5$ ; $s = 2,1$ ; $V = 13,4\%$	$a_{cp} = 14,7$ с; $s^2 = 1,2$ ; $s = 1,1$ ; $V = 7,8\%$
	$13,8 < a_{cp} < 17,4$	19, 19, 18		
	$*p = 0,01 < \alpha = 0,05$			
2. Контрольная X2	12, 11, 12, 8, 8, 9, 9, 10, 12, 11		$a_{cp} = 10,2$ с; $s^2 = 2,6$ ; $s = 1,6$ ; $V = 15,9\%$	$a_{cp} = 10,0$ с; $s^2 = 1,0$ ; $s = 1,0$ ; $V = 10,0\%$
	$8,9 < a_{cp} < 11,4$	12, 12, 8, 8, 12		
	$*p = 0,11 > \alpha = 0,05$			
3. d02-133 (5 мг/кг) X3	16, 5, 5, 10, 18, 22, 7, 18, 15, 16		$a_{cp} = 13,2$ с; $s^2 = 36,2$ ; $s = 6,0$ ; $V = 45,6\%$	$a_{cp} = 12,8$ с; $s^2 = 16,7$ ; $s = 4,1$ ; $V = 31,9\%$
	$8,9 < a_{cp} < 17,5$	5, 5, 18, 22, 18		
	$*p = 0,25 > \alpha = 0,05$			
4. d02-128 (5 мг/кг) X4	5, 5, 17, 10, 20, 17, 15, 9, 19, 19		$a_{cp} = 13,6$ с; $s^2 = 34,04$ ; $s = 5,83$ ; $V = 42,9\%$	$a_{cp} = 13,6$ с; $s^2 = 14,8$ ; $s = 3,8$ ; $V = 28,3\%$
	$8,8 < a_{cp} < 17,8$	5, 5, 20, 19, 19		
	$*p = 0,17 > \alpha = 0,05$			
5. d02-139 (5 мг/кг) X5	15, 15, 11, 8, 23, 17, 13, 10, 17, 20		$a_{cp} = 15,2$ ; $s^2 = 22,2$ ; $s = 4,7$ ; $V = 31,0\%$	$a_{cp} = 14,7$ ; $s^2 = 5,5$ ; $s = 2,3$ ; $V = 15,9\%$
	$10,8 < a_{cp} < 18,6$	8, 23, 10, 20		
	$*p = 0,99 > \alpha = 0,05$			

6. d02-149 (5 мг/кг) X6	19, 34, 13, 12, 12, 10, 14, 22, 12, 15		$a_{cp} = 16,3$ с; $s^2 = 51,8$ ; $s = 7,2$ ; $V = 44,2\%$	$a_{cp} = 13,9$ с; $s^2 = 6,5$ ; $s = 2,5$ ; $V = 18,4\%$
	$11,2 < a_{cp} < 21,4$	34, 10, 22		
	$*p = 0,04 < \alpha = 0,05$			
7. d02-123 (5 мг/кг) X7	19, 15, 19, 27, 30, 19, 25, 15, 22, 28		$a_{cp} = 21,9$ с; $s^2 = 28,8$ ; $s = 5,4$ ; $V = 24,5\%$	$a_{cp} = 20,8$ с; $s^2 = 7,2$ ; $s = 2,7$ ; $V = 12,9\%$
	$18,0 < a_{cp} < 25,7$	15, 27, 30, 15, 28		
	$*p = 0,39 > \alpha = 0,05$			
8. d02-168 (5 мг/кг) X8	20, 36, 19, 20, 13, 22, 31, 20, 32, 17		$a_{cp} = 23,0$ с; $s^2 = 54,9$ ; $s = 7,4$ ; $V = 32,2\%$	$a_{cp} = 20,2$ с; $s^2 = 1,2$ ; $s = 1,1$ ; $V = 5,4\%$
	$17,7 < a_{cp} < 28,3$	36, 13, 31, 32, 17		
	$*p = 0,16 > \alpha = 0,05$			
9. d02-141 (5 мг/кг) X9	4, 35, 24, 24, 45, 26, 32, 19, 15, 20		$a_{cp} = 24,4$ с; $s^2 = 127,8$ ; $s = 11,3$ ; $V = 46,3\%$	$a_{cp} = 24,2$ с; $s^2 = 21,8$ ; $s = 4,7$ ; $V = 19,3\%$
	$16,3 < a_{cp} < 32,5$	4, 35, 45, 15		
	$*p = 0,99 > \alpha = 0,05$			
10. d02-122 (5 мг/кг) X10	26, 29, 37, 19, 51, 50, 12, 28, 116, 21		$a_{cp} = 38,9$ с; $s^2 = 893,4$ ; $s = 29,9$ ; $V = 76,8\%$	$a_{cp} = 36,8$ с; $s^2 = 126,2$ ; $s = 11,2$ ; $V = 30,5\%$
	$21,6 < a_{cp} < 56,2$	19, 12, 116, 21		
	$*p = 0,14 > \alpha = 0,05$			

Примечание:  $p$ -критерий, показывающий, что полученные данные имеют нормальное распределение, если значение  $p$  больше принятого уровня значимости  $\alpha = 0,05$

Множественное сравнение данных экспериментальных исследований обезболивающей активности в тесте тепловой иммерсии хвоста по критерию Крускала-Уоллиса представлено в табл. 4.

Таблица 4 - Результаты множественного сравнения данных экспериментальных исследований обезболивающей активности в тесте тепловой иммерсии хвоста по критерию Крускала-Уоллиса

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.136.62.4>

Пара	x1-x2	x1-x3	x1-x4	x1-x5	x1-x6	x1-x7	x1-x8	x1-x9
$p$	0,105	0,671	0,811	0,925	0,722	0,042	0,035	0,007
Пара	x1-x10	x2-x3	x2-x4	x2-x5	x2-x6	x2-x7	x2-x8	x2-x9
$p$	0,0005	0,268	0,201	0,098	0,195	0,0007	0,0006	5,2e-5
Пара	x2-x10	x3-x4	x3-x5	x3-x6	x3-x7	x3-x8	x3-x9	x3-x10
$p$	1,8e-6	0,864	0,619	0,920	0,023	0,019	0,004	0,0003
Пара	x4-x5	x4-x6	x4-x7	x4-x8	x4-x9	x4-x10	x5-x6	x5-x7
$p$	0,751	0,932	0,036	0,030	0,007	0,0006	0,663	0,061
Пара	x5-x8	x5-x9	x5-x10	x6-x7	x6-x8	x6-x9	x6-x10	x7-x8
$p$	0,052	0,012	0,001	0,018	0,015	0,002	0,0001	0,947
Пара	x7-x9	x7-x10	x8-x9	x8-x10	x9-x10	-	-	-
$p$	0,605	0,212	0,655	0,238	0,443	-	-	-

По результатам табл. 4. установлено, что апостериорный тест Данна с использованием поправки Бонферрони (0,0011) показал, что средние ранги следующих пар различаются (где  $p < \alpha$ ): x1-x7; x1-x8; x1-x9; x1-x10; x2-x7; x2-x8; x2-x9; x2-x10; x3-x7; x3-x8; x3-x9; x3-x10; x4-x7; x4-x8; x4-x9; x4-x10; x5-x9; x5-x10; x6-x7; x6-x8; x6-x9; x6-x10.

В сравнении с референтной группой наибольшую обезболивающую активность имеет производное цианотиоацетамида с шифром d02-122.

В контрольной группе среднее значения времени отдергивания хвоста составляет 10,0 с. У крыс референтной группы, получавших с целью фармакокоррекции моделируемого болевого синдрома метамизол натрия, в дозе 7 мг/кг, данное значение увеличилось до 15,9 сек (после сглаживания данных показатель приравнивается к 14,7 сек). В сравнении с референтной группой наибольшую болеутоляющую активность показывает образец x10 (d02-122). Данное гетероциклическое соединение увеличивает латентный период времени отдергивания хвоста в 2,5 раза в сравнении с группой животных, получавших уже известный анальгетик – Анальгин ОАО «Фармстандарт».

На протяжении двух экспериментов нами наблюдалась адекватная поведенческая активность, хороший аппетит в динамике у лабораторных животных всех экспериментальных групп.

## Заключение

Три из восьми новых производных цианотиоацетамида в дозе 5 мг/кг с лабораторными шифрами d02-139 (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-6-({2-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide), d02-149 (6-[(2-anilino-2-oxoethyl)thio]-5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) и d02-122 (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-oxo-2-{{2-(trifluoromethyl)phenyl}amino)ethyl}thio]-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) являются лидерами в фармакологических тестах по изучению анальгетической активности (горячая пластина и тепловая иммерсия хвоста), поскольку эффективнее в 2-3 раза эталонного в плане болеутоляющих свойств метамизола натрия.

### 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. Чайка А.В. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах / А.В. Чайка, И.В. Чертаев, Д.Р. Хусаинов // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. — 2015. — 1. — С. 161-173.
2. Бондаренко Н.А. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Н.А. Бондаренко, И.А. Дьяченко, Д.И. Скобцов // Биомедицина. — 2011. — 2. — С. 84-94.
3. Олейник И.С. Предварительный скрининг потенциальных анальгетических средств среди производных цианотиоацетамида / И.С. Олейник, Е.Ю. Бибик, А.С. Саул // Главврач. — 2022. — 8. — DOI: 10.33920/med-03-2208-08.
4. Abdel-Galil F.M. Heterocycles / F.M. Abdel-Galil, S.M. Sherif, M.H. Elnagdi // Chemistry Letters. — 1986. — 7. — P. 20-23.
5. Дяченко Д.В. Цианотиоацетамид-полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями / Д.В. Дяченко, И.В. Дяченко, В.Г. Ненайденко // Успехи химии. — 2018. — 1. — С. 1-27.
6. Литвинов В.П. Многокомпонентная каскадная гетероциклизация-перспективный путь направленного синтеза полифункциональных пиридинов / В.П. Литвинов // Успехи химии. — 2003. — 1. — С. 75-92.
7. Магеррамов А.М. α-Цианотиоацетамид / А.М. Магеррамов, Н.Г. Шихалиев, В.Д. Дяченко. — Москва: Техносфера, 2018. — 224 с.
8. Дядык А. Нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: механизмы, клиника, профилактика / А. Дядык, Т. Кутлер, И. Цыба // Врач. — 2017. — 11. — С. 7-12.
9. Пережегин С.А. Сердечно-сосудистые осложнения на фоне принятия нестероидных противовоспалительных препаратов / С.А. Пережегин // Известия Российской Военно-медицинской академии. — 2021. — 1. — С. 117-120.
10. Ребров А.П. Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС / А.П. Ребров, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина // Современная ревматология. — 2016. — 4. — С. 21-27.
11. Заводовский Б.В. Сравнительная эффективность и безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении гонартроза / Б.В. Заводовский, Т.В. Орлик, Е.О. Креслов // Боткинские чтения. — 2017. — 1. — С. 93-95.
12. Олейникова Т.А. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России / Т.А. Олейникова, Д.Н. Пожидаева // Ремедиум. — 2018. — 5. — С. 14-20.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Chajka A.V. Metody eksperimental'nogo doklinicheskogo testirovaniya anal'geticheskogo dejstvija razlichnyh faktorov na laboratornyh krysah i myshah [Methods for Experimental Preclinical Testing of the Analgesic Effect of Various Factors on Laboratory Rats and Mice] / A.V. Chajka, I.V. Chertaev, D.R. Husainov // Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo [Scientific Notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky]. — 2015. — 1. — P. 161-173. [in Russian]
2. Bondarenko N.A. In vivo modeli dlja izuchenija anal'geticheskoy aktivnosti [In Vivo Models for the Study of Analgesic Activity] / N.A. Bondarenko, I.A. D'jachenko, D.I. Skobtsov // Biomedicina [Biomedicine]. — 2011. — 2. — P. 84-94. [in Russian]
3. Olejnik I.S. Predvaritel'nyj skringing potentsial'nyh anal'geticheskikh sredstv sredi proizvodnyh tsianotioatsetamida [Preliminary Screening of Potential Analgesics among Cyanothioacetamide Derivatives] / I.S. Olejnik, E.Ju. Bibik, A.S. Saul // Glavvrach [Chief Doctor]. — 2022. — 8. — DOI:10.33920/med-03-2208-08. [in Russian]
4. Abdel-Galil F.M. Heterocycles / F.M. Abdel-Galil, S.M. Sherif, M.H. Elnagdi // Chemistry Letters. — 1986. — 7. — P. 20-23.

5. Djachenko D.V. Tsianotioatsetamid-polifunksional'nyj reagent s bol'shimi sinteticheskimi vozmozhnostjami [Cyanothioacetamide is a Polyfunctional Reagent with Great Synthetic Potential] / D.V. Djachenko, I.V. Djachenko, V.G. Nenajdenko // Uspehi himii [Advances in Chemistry]. — 2018. — 1. — P. 1-27. [in Russian]
6. Litvinov V.P. Mnogokomponentnaja kaskadnaja geterotsiklizatsija-perspektivnyj put' napravlennogo sinteza polifunksional'nyh piridinov [Multicomponent Cascade Heterocyclization is a Promising Route for Targeted Synthesis of Polyfunctional Pyridines] / V.P. Litvinov // Uspehi himii [Advances in Chemistry]. — 2003. — 1. — P. 75-92. [in Russian]
7. Magerramov A.M.  $\alpha$ -Tsianotioatsetamid [ $\alpha$ -Cyanothioacetamide] / A.M. Magerramov, N.G. Shihaliev, V.D. Djachenko. — Moscow: Tehnosfera, 2018. — 224 p. [in Russian]
8. Djadyk A. Nefrotoksichnost' nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: mehanizmy, klinika, profilaktika [Nephrotoxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Mechanisms, Clinic, Prevention] / A. Djadyk, T. Kugler, I. Tsyba // Vrach [Doctor]. — 2017. — 11. — P. 7-12. [in Russian]
9. Perezhogin S.A. Serdechno-sosudistye oslozhenija na fone prinjatija nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov [Cardiovascular Complications Associated with the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs] / S.A. Perezhogin // Izvestija Rossijskoj Voенno-medicinskoj akademii [Proceedings of the Russian Military Medical Academy]. — 2021. — 1. — P. 117-120. [in Russian]
10. Rebrov A.P. Izmenenie funktsii pecheni u bol'nyh spondiloartritami, dlitel'no primavshih nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: rezul'taty 10-letnego prospektivnogo issledovanija PROGRESS [Changes in Liver Function in Patients with Spondyloarthritis Who Took Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for a Long Time: results of a 10-year prospective study PROGRESS] / A.P. Rebrov, I.Z. Gajdukova, A.V. Aparkina // Sovremennaja revmatologija [Modern Rheumatology]. — 2016. — 4. — P. 21-27. [in Russian]
11. Zavodovskij B.V. Sravnitel'naja effektivnost' i bezopasnost' selektivnyh nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v lechenii gonartroza [Comparative Efficacy and Safety of Selective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Treatment of Gonarthrosis] / B.V. Zavodovskij, T.V. Orlik, E.O. Kreslov // Botkinskie chtenija [Botkin Readings]. — 2017. — 1. — P. 93-95. [in Russian]
12. Olejnikova T.A. Analiz tendentsij razvitija farmatsevticheskogo rynka nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v Rossii [Analysis of Trends in the Development of the Pharmaceutical Market of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Russia] / T.A. Olejnikova, D.N. Pozhidaeva // Remedium. — 2018. — 5. — P. 14-20. [in Russian]