Оригинальное исследование
УДК 547:616.153.455-008.64:616.379-008.64
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-4

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬФА-ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

Елена Сергеевна Кетова[1]✉, Елена Юрьевна Бибик[2], Галина Александровна Батищева[3], Сергей Геннадиевич Кривоколыско[4]

[1,2]Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия
[1]✉ketova_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4595-8103
[2]Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия, helen_bibik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7470-608X
[3,4]Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия
[3]bat13@mail.ru
[4]Научно-исследовательская лаборатория «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля, Луганск, Россия, ksg-group-lugansk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9879-9217

Аннотация. В настоящее время большую актуальность приобретают заболевания печени, их этиология, патогенез и морфологические изменения, сопровождающие гепатобилиарную патологию [1, 2, 3]. Важным является поиск средств, обладающих гепатопротекторными свойствами и имеющих несколько мишеней воздействия. В данной работе проводится изучение гепатопротекторной активности новых дериватов тиено[2,3-b]хинолина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 на модели метаболических нарушений у крыс линии Wistar путем оценивания морфологических изменений, биохимических и иммуногистохимических показателей печени. Данные соединения синтезированы на базе НИЛ «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля. По результатам виртуального биоскрининга они показали потенциальную тропность к мишеням, участвующим в регуляции углеводного и липидного обмена, а также влияющим на функционирование печени. Результаты проведенного эксперимента иллюстрируют наличие гепатопротекторной активности соединений с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 при алиментарной и дексаметазоновой нагрузке, что подтверждено достоверным снижением активности АЛТ, АСТ, уровня общего билирубина, повышенных при моделировании метаболических нарушений, морфологически и иммуногистохимически.

Ключевые слова: высокожировая диета, стероидная нагрузка, метаболические нарушения, дериваты цианотиоацетамида, гепатопротекторная активность

Для цитирования: Комплексная оценка гепатопротекторной активности новых производных альфа-цианотиоацетамида / Е.С. Кетова, Е.Ю. Бибик, Г.А. Батищева и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 1. – С. 22-27. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-4.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF NEW ALPHA-CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES

Elena S. Ketova[1]✉, Elena Yu. Bibik[2], Galina A. Batishcheva[3], Sergey G. Krivokolysko[4]

[1,2]Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
[1]✉ketova_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4595-8103
[2]Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia, helen_bibik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7470-608X
[3,4]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia
[3]bat13@mail.ru
[4]Research laboratory «ChemEx» of the Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia, ksg-group-lugansk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9879-9217

Abstract. Currently, liver diseases, their etiology, pathogenesis and morphological changes accompanying hepatobiliary pathology are of great relevance [1, 2, 3]. It is important to search for drugs that have hepatoprotective properties and have several targets. In this work, we study the hepatoprotective activity of new derivatives of thieno[2,3-b] quinoline and 1,4-dihydropyridine with laboratory codes AZ-383, AZ-257, AZ-020 in a model of metabolic disorders in

Wistar rats by evaluating morphological changes , biochemical and immunohistochemical parameters of the liver. These compounds were synthesized on the basis of the research laboratory «ChemEx» of the Lugansk State University named after Vladimir Dahl. According to virtual bioscreening data, they showed potential affinity for targets involved in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, as well as affecting the functioning of the liver. The results of the experiment illustrate the presence of hepatoprotective activity of compounds with laboratory codes AZ-383, AZ-257, AZ-020 under alimentary and dexamethasone load, which is confirmed by a significant decrease in the activity of ALT, AST, the level of total bilirubin, elevated in the simulation of metabolic disorders, morphologically and immunohistochemically.

Keywords: high-fat diet, steroid load, metabolic disorders, cyanothioacetamide derivatives, hepatoprotective activity

For citation: Comprehensive assessment of hepatoprotective activity of new alpha-cyanothioacetamide derivatives / E.S. Ketova, E.Yu. Bibik, G.A. Batishcheva, et al. // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 1. – P. 22-27. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-4.

В современном мире особый интерес специалистов-медиков вызывают заболевания печени, их этиология, патогенез и морфологические изменения, сопровождающие гепатобилиарную патологию [1, 2, 3].

В связи с увеличением частоты и значимости полипрагмазии при фармакотерапии многих заболеваний, нерационального питания с превалированием жиров, применения глюкокортикоидной терапии, приоритетное значение в настоящее время имеет гепатопротекторная активность в спектре фармакологических эффектов лекарственных средств [3]. Повреждения, которые возникают при патологических процессах в печени, приводят к возникновению или усугублению метаболических нарушений [3].

Актуальным является поиск и изучение новых препаратов, способных оказывать гепатопротекторное действие при одновременном положительном влиянии на углеводный и липидный обмен.

Вопросы химического многокомпонентного синтеза разнообразных производных цианотиоацетамида изучаются на протяжении последних трех десятилетий на базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля, используя известные общие подходы по синтезу подобных соединений [4]. Серия предварительных опытов осуществлялась нами in silico с использованием комплекса программ Swiss Target Prediction. Так, 340 новых оригинальных образцов прошли виртуальный биоскрининг, в результате были отобраны соединения с лабораторными шифрами **AZ-383, AZ-257, AZ-020** (структурные формулы которых приведены на рис. 1-3), имеющие биомишени для влияния на углеводный и липидный обмен, а также функционирование печени.

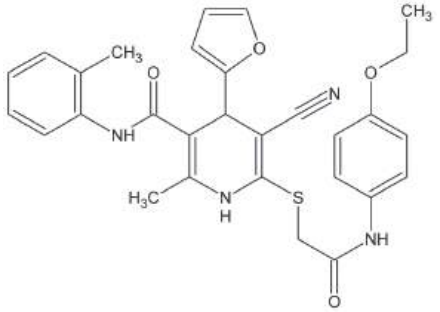

Рис. 1. Производное 1,4-дигидропиридина с лабораторным шифром **AZ-383**

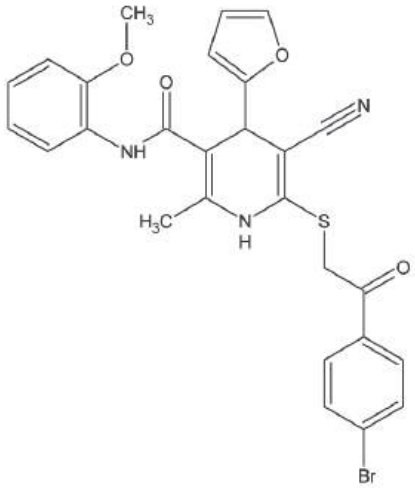

Рис. 2. Производное 1,4-дигидропиридина с лабораторным шифром **AZ-257**

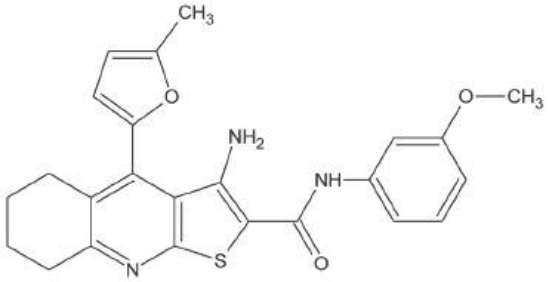

Рис. 3. Производное тиено[2,3-b]хинолина с лабораторным шифром **AZ-020**

При воздействии на определенные in silico протеиновые мишени для соединений дериватов альфа-цианотиоацетамида с шифрами **AZ-383, AZ-257, AZ-020** ожидается гипогликемическое, гиполипидемическое действие, также можно предположить, что соединения обладают гепатопротекторной, иммуностимулирующей функциями, белоксинтетической, мембранопротекторной активностью, способностью влиять на уровень аппетита, массу тела.

Среди потенциальных биологических мишеней соединения с лабораторным шифром **AZ-383**, к которым in silico выявлена высокая степень сродства, оказались следующие: орексиновые рецепторы типа 1, 2, рецепторы желчных кислот, связанные с G-белком 1, киназа-3 гликогенсинтазы, никотинамидфосфорибозилтрансфераза, аденозиновые рецепторы A1, A2a,

A2b. Соединение с лабораторным шифром **AZ-257** имеет следующие потенциальные точки приложения, определенные путем проведения молекулярного докинга: глюкозозависимые инсулинотропные рецепторы, глюкокиназа, рецепторы соматостатина 3, рецепторы аденозина A1, церамидглюкозилтрансфераза, каннабиноидные рецепторы CB1. Соединение с лабораторным шифром **AZ-020** в виртуальном биоскрининге проявило тропность к: рецепторам нейропептида Y типа 5, белкам теплового шока HSP 90-альфа и аденозиновым рецепторам A2a, глюкокиназе, церамидглюкозилтрансферазе, ацетил-Коэнзим А-карбоксилазе, рецепторам грелина, серин/треонин-протеинкиназе mTOR [5].

Цель исследования – изучить гепатопротекторную активность новых гетероциклических производных альфа-цианотиоацетамида на модели метаболических нарушений, оценивая морфологические изменения, биохимические и иммуногистохимические показатели.

Материалы и методы

Эксперимент реализован в НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ на 72 половозрелых крысах линии Wistar. Дизайн эксперимента был представлен в несколько этапов. Крысы были разделены на 9 групп по 8 животных в каждой. Крысы интактной группы получали стандартный суточный рацион – гранулированный комбикорм общей калорийностью 270 ккал/100 г и воду в свободном доступе. Выделены три контрольные группы. У животных контрольной группы № 1 было смоделировано алиментарное ожирение путем использования высокожирового питания в течение 8 недель (дополнительно к суточному рациону избыточное потребление пальмового масла из расчета 30 г/кг массы тела). Крысам контрольной группы № 2 смоделирован стероидный диабет при помощи внутрибрюшинного введения дексаметазона из расчета 0,125 мг/кг массы тела в течение 13 дней. Животным контрольной группы № 3 на фоне исходного преморбидного фона в виде ожирения, моделированного высокожировым питанием в течение 8 недель, было осуществлено внутрибрюшинное введение дексаметазона из расчета 0,125 мг/кг массы тела в течение 13 дней. Также были выделены сравнительные и опытные группы. Всем животным этих групп моделировали метаболические нарушения, составляющие алиментарное ожирение и стероидный диабет. Далее проводилась фармакокоррекция вызванных метаболических нарушений в течение 14 дней. В группе сравнения № 1 для коррекции использовали метформин из расчета 300 мг/кг массы тела, вводимый посредством желудочного зонда, в группе сравнения № 2 – вилдаглиптин в дозировке 8 мг/кг массы тела животных пероральным путем. Фармакокоррекция в опытных группах осуществлялась производными альфа-цианотиоацетамида. В опытных группах № 1, № 2, № 3 применялись новые соединения с лабораторными шифрами **AZ-383, AZ-257, AZ-020** (структурные формулы которых приведены на рис. 1-3) соответственно в дозе 1 мг/кг массы тела ежедневно перорально через желудочный зонд в течение 14 дней. В ходе эксперимента ежедневно осуществлялся физикальный осмотр и наблюдение за поведенческими реакциями. Во время проведения эксперимента смертности животных зарегистрировано не было.

Оценка гепатопротекторной активности соединений проводилась путем определения концентрации АЛТ, АСТ и общего билирубина крови энзиматическим колориметрическим методом при выводе животных из эксперимента.

Кроме этого, незамедлительно после вывода животных из эксперимента биоматериал печени был помещен для фиксации в ёмкости с 10 % забуференным формалином при комнатной температуре. По истечении 48 часов биоматериал был подвергнут стандартной пробоподготовке – процессу обезвоживания, обезжиривания и пропиткой парафином в гистопроцессоре MTP-120, с последующей заливкой в парафиновые блоки на системе заливки парафином модульной Tissue-Tec-5 (Sakura). Далее изготавливали срезы толщиной 4 мкм для методик окрашивания гематоксилином Джилла и эозином, а для иммуногистохимического анализа срезы толщиной 2 мкм. Иммунногистохимическая детекция проводилась к Ki-67 (SP6) кроличьими моноклональными антителами (Cat#MA5-14520, USA, разведение 1:250).

Репрезентативность выборки достигалась оценкой не менее 40 полей зрения. Осуществлена проверка полученных данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка (в онлайн-ресурсе Shapiro-Wilk Test Calculator https://www.statskingdom.com/shapiro-wilk-test-calculator.html), так как в каждом случае количество замеров $n<50$. Установлено, что почти все данные по группам имеют нормальное распределение (значение $p>\alpha$). Поэтому обработка данных производилась методами параметрической статистики с определением среднего значения $x_{ср,}$ медианы Me, стандартного отклонения σ (S) в указанном онлайн-ресурсе. Оценку статистической значимости определяли с помощью критерия Стьюдента ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Последовательно проводимое высокожировое питание крыс линии Wistar в течение 8 недель и введение дексаметазона на протяжении 13 дней привело к развитию гипергликемии, дислипидемии, повышению печеночных маркеров. Как видно в таблице 1, АЛТ увеличивается до 105,29±9,9 мМоль/л ($p<0,05$), АСТ до 192,65±9,0 мМоль/л ($p<0,05$), значение общего билирубина до 23,72±3,5 мМоль/л ($p<0,05$) по сравнению с показателями интактной группы.

Таблица 1 – Показатели концентрации АЛТ, АСТ, общего билирубина крови животных подопытных групп

Группа животных	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Общий билирубин, мкМоль/л
Интактная группа	*p*=0,75 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=59,5 Me=59,6 σ (S)=8,23 V, %=13,8	*p*=0,37 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=146,5 Me= 47,7 σ (S)=16,83 V, %=11,5	*p*=0,89 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=10,9 Me=10,9 σ (S)=6,44 V, %=59,1
Контрольная группа 3 (пальмовое масло + дексаметазон)	*p*=0,09 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=105,3* Me=108,9 σ (S)=9,91 V, %=9,40	*p*=0,65 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=192,6* Me=190,5 σ (S)=8,97 V, %=4,60	*p*=0,86 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=23,7* Me=23,6 σ (S)=3,46 V, %=13,6
Группа сравнения № 1 (Метформин)	*p*=0,43 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=57,5 Me=55,9 σ (S)=6,61 V, %=11,5	*p*=0,34 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=181,7* Me=180,0 σ (S)=10,9 V, %=6,0	*p*=0,43 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=10,7 Me=10,7 σ (S)=1,12 V, %=10,5
Группа сравнения № 2 (Вилдаглиптин)	*p*=1,00 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=53,2 Me=53,8 σ (S)=6,39 V, %=12,0	*p*=0,91 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=156,2 Me=156,6 σ (S)=8,53 V, %=5,50	*p*=0,14 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=11,9 Me=12,5 σ (S)=1,46 V, %=12,3
Опытная группа № 1 (AZ-383)	*p*=0,15 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=56,8 Me=54,0 σ (S)=6,56 V, %=11,5	*p*=0,61 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=155,9 Me=157,8 σ (S)=14,5 V, %=9,30	*p*=0,38 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=11,9 Me=11,8 σ (S)=0,69 V, %=5,80
Опытная группа № 2 (AZ-257)	*p*=0,91 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=55,8 Me=54,8 σ (S)=5,81 V, %=10,4	*p*=0,63 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=145,3 Me=144,8 σ (S)=12,7 V, %=8,70	*p*=0,56 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=12,5 Me=12,7 σ (S)=1,13 V, %=9,0
Опытная группа № 3 (AZ-020)	*p* = 0,14 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=53,9 Me=51,6 σ (S)=5,08 V, %=9,4	*p*=0,22 Нормальность распределения – Да $x_{ср}$=138,2 Me=134,5 σ (S)=13,3 V, %=9,6	*p*=0,94 Нормальность распределения - Да $x_{ср}$=12,3 Me=12,2 σ (S)=0,84 V, %=6,8

Примечание. * – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных.

Фармакологическая коррекция метформином привела к снижению уровней АЛТ до 57,49±6,6 мМоль/л, АСТ до 181,67±10,90 мМоль/л, общего билирубина до 10,70±1,1 мМоль/л. Применение вилдаглиптина оказало следующее влияние на печень в ходе эксперимента: снижение АЛТ до 53,23±6,4 мМоль/л, АСТ до 156,23±8,5 мМоль/л, общего билирубина до 11,93±1,5 мМоль/л.

При изучении биохимических показателей в опытных группах выявлено, что применение в качестве фармакокорректора метаболических нарушений соединения с лабораторным шифром **AZ-383** приводило к снижению уровней АЛТ до 56,78±6,6 мМоль/л, АСТ до 155,87±14,53 мМоль/л, общего билирубина до 11,92±0,7. Коррекция метаболических нарушений соединением **AZ-257** приводила к следующим результатам: АЛТ – 55,85±5,8 мМоль/л, АСТ – 145,33±12,67 мМоль/л, общий билирубин – 12,54±1,1 мМоль/л. В третьей опытной группе под действием соединения с лабораторным шифром **AZ-020** было отмечено снижение АЛТ до 53,87±5,1 мМоль/л, АСТ до 138,21±13,30 мМоль/л, общего билирубина до 12,34±0,8 мМоль/л (табл. 1).

Длительная высокожировая диета и стероидная нагрузка нарушали структуру печени, что выражалось в признаках белковой, жировой дистрофии и некроза гепатоцитов. Новые производные тиено[2,3-b] хинолина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами **AZ-383, AZ-257, AZ-020** по результатам изучения гистологических срезов печени проявляли гепатопротекторную активность в условиях моделирования метаболических нарушений. Так, применение всех исследуемых соединений на протяжении 14 дней в дозировке 1 мг/кг привело к достоверному уменьшению размеров гепатоцитов, площади их ядер в сравнении с показателями у животных контрольных групп. Балочная структура печени крыс этих групп была сохранена. Гепатоциты имели полигональную форму, ядра округлые, с четкой кариолеммой и ядрышками. В цитоплазме локализовались гранулы гликогена без изобилия капель жира и вакуолей (рис. 4).

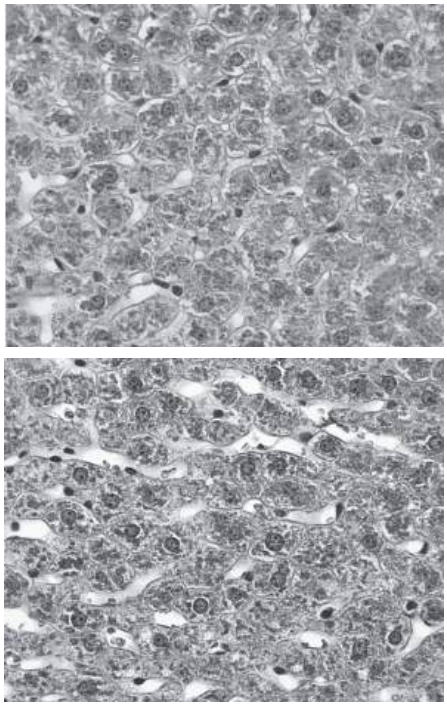

Рис. 4. Печень крысы опытной группы, получавшей новое производное цианотиоацетамида с шифром AZ-383 (увеличение ×400, окраска гематоксилином Джилла-эозином)

Морфологическая структура печени крыс, получавших метформин в качестве фармакокоррекции смоделированных метаболических нарушений, характеризовалась нарушениями микроархитектоники, проявляющимися изменением границ печёночных долек, мембран гепатоцитов, наличием капель липидов, очагов некроза гепатоцитов с явлениями карио- и плазмопикноза (рис. 5). Печень крыс, получающих вилдаглиптин, характеризовалась сохраненной балочной структурой, синусоидные капилляры визуализировались и имели типичное строение, гепатоциты обладали правильной формой, на некоторых срезах обнаруживались признаки вакуольной дистрофии (рис. 6).

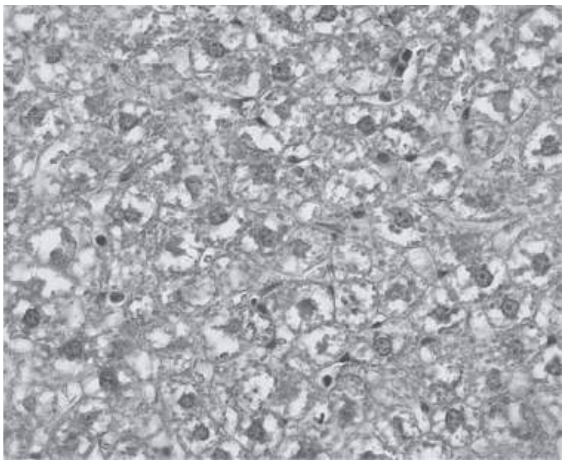

Рис. 5. Печень крысы группы сравнения № 1 – Метформин (увеличение ×400, окраска гематоксилином Джилла-эозином)

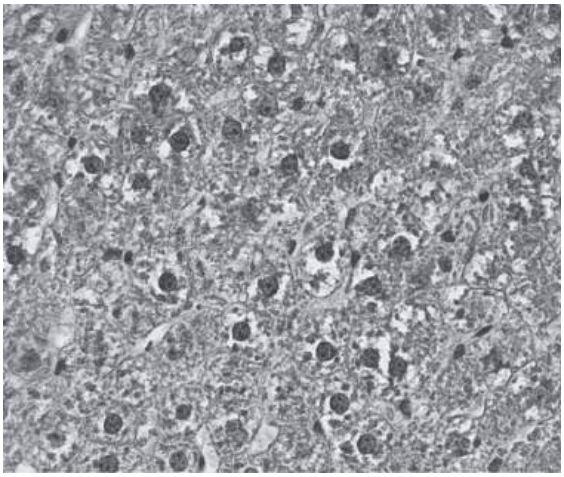

Рис. 6. Печень крысы группы сравнения № 2 – Вилдаглиптин (увеличение ×400, окраска гематоксилином Джилла-эозином)

При оценке индекса пролиферации KI-67 в печени, рассчитанного как процент KI-67-позитивных ядер от общего числа гепатоцитов, зафиксировано резкое (в 4,46 раза) угнетение индекса пролиферации гепатоцитов на срезах печени крыс контрольной группы, получавших высокожировую нагрузку и дексаметазон, в сравнении с показателями у интактных животных, как видно в таблице 2.

Таблица 2 – Иммуногистохимические показатели ткани печени крыс различных экспериментальных групп

Группа	Среднее число гепатоцитов в поле зрения	Среднее число KI-67-позитивных клеток в поле зрения	Индекс пролиферации
1 группа (Интактная)	40,92±1,04	0,75±0,04	1,83±0,04 %
2 группа (Контрольная группа № 1)	45,78±1,08*	0,44±0,05*	0,96±0,05 %*
3 группа (Контрольная группа № 2)	44,49±1,04*	0,42±0,03*	0,94±0,03 %*
4 группа (Контрольная группа № 3)	43,68±0,98*	0,18±0,03*	0,41±0,03 %*
5 группа (Группа сравнения № 1)	45,7±0,96*	0,54±0,04*	1,18±0,04 %*
6 группа (Группа сравнения № 2)	48,92±1,08*	0,46±0,02*	0,94±0,02 %*
7 группа (Опытная группа № 1)	51,46±1,09*	0,76±0,03	1,48±0,03 %*
8 группа (Опытная группа № 2)	43,9±1,05*	0,42±0,03*	0,96±0,03 %*
9 группа (Опытная группа № 3)	45,72±0,93*	0,48±0,04*	1,05±0,04 %*

Примечание. * – $p<0,05$ в сравнении с группой интактных животных.

Наиболее выраженная пролиферативная активность печени зарегистрирована у крыс, которым после длительной алиментарной и дексаметазоновой нагрузки вводили на протяжении 14 дней новое соединение из ряда производных цианотиоацетамида с шифром **AZ-383**.

Таким образом, анализируя биохимические, морфометрические и иммуногистохимические показатели функционирования печени в условиях алиментарной нагрузки и приема глюкокортикоидов, установлено наличие гепатопротекторной активности у новых гетероциклических производных тиено[2,3-b]хинолина и 1,4-дигидропиридина. Наиболее выраженными гепатопротекторными свойствами обладает соединение с шифром **AZ-383** (5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-4-(2-фурил)-2-метил-n-(2-метилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид). Данные результаты иллюстрируют необходимость дальнейшего доклинического исследования новых производных альфа-цианотиоацетамида.

Список источников

1. Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 26 (1). – С. 35-40.

2. Мельдеханов Т.Т., Куттыбаев А.Д., Иманбекова Ж.А., Терликбаева Г.А. Токсические лекарственные поражения печени // Вестник КазНМУ. – 2019. – № 1. – P. 63-66.
3. Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Тарасова А.В. и др. Перспективные разработки новых лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID-19 для пациентов, находящихся в группе риска // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 88. – С. 27-37.
4. Шукевич Т.М., Помыткина Т.Е., Мозес К.Б. Алкогольная болезнь печени – ключевые вопросы эпидемиологии и патогенеза заболевания // Медицина в Кузбассе. – 2020. – № 19 (1). – С. 5-10.
5. Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Y.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2022. – № 48 (3). – P. 628-635. DOI: 10.1134/S1068162022030104.

References

1. Balukova E.V., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A. Liver lesions of various origins (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy for patients // RMJ. Medical Review. – 2018. – № 26 (1). – P. 35-40.
2. Meldekhanov T.T., Kuttybaev A.D., Imanbekova Zh.A., Terlikbaeva G.A. Toxic drug damage to the liver // Bulletin of KazNMU. – 2019. – № 1. – P. 63-66.
3. Shukevich T.M., Pomytkina T.E., Mozes K.B. Alcoholic liver disease – key issues in the epidemiology and pathogenesis of the disease // Medicine in Kuzbass. – 2020. – № 19 (1). – P. 5-10.
4. Tilchenko D.A., Bibik E.Yu., Tarasova A.V., et al. Prospective development of new drugs in the context of the COVID-19 pandemic for patients at risk // Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region. – 2022. – № 88. – P. 27-37.
5. Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2022. – № 48 (3). – P. 628-635. DOI: 10.1134/S1068162022030104.

Работа выполнена при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиоамидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (шифр «FREE-2023-0002»), а также при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минздрава России по теме: «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических производных цианотиоацетамида отечественного производства» (шифр «ZUNP-2024-0002»).

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.12.2023.
The article was accepted for publication 12.12.2023.