

УДК 615.1

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА В КЛАССИЧЕСКОМ ДЕКСТРАНОВОМ ТЕСТЕ

И. С. Олейник<sup>1</sup>, Е. Ю. Биби́к<sup>1</sup>, Д. Ф. Гусев<sup>1</sup>, К. А. Фролов<sup>2,3</sup>, С. Г. Кривоколыско<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии

<sup>2</sup>Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

ГУ ЛНР Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки,  
 Луганск

<sup>3</sup>Научно-исследовательская лаборатория «ХимЭкс»

ГОУ ВО ЛНР Луганский государственный университет имени Владимира Даля, Луганск

**Аннотация.** Статья посвящена изучению противовоспалительных свойств новых производных цианотиоацетамида, наиболее перспективных в отношении потенциальной способности угнетать процессы воспаления.

Проведен эксперимент на 140 белых лабораторных крысах, поделенных на интактную и контрольную («декстрановый отек лапы») группы, 4 группы сравнения (ацетилсалициловая кислота, индометацин, парацетамол и нимесулид) и 8 опытных групп по числу исследуемых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида. Эффективность антиэкссудативной активности новых образцов оценивалась на модели острого «декстранового отека» лапы крыс, которую моделировали введением под апоневроз правой задней конечности 0,1 мл 2 % раствора формалина. Исследуемые вещества вводили интрагастрально в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отека. Онкометрические изменения оценивались количественно по обхвату инъецированных правых конечностей в сравнении с левыми.

Все синтезированные авторами новые производные цианотиоацетамида в эксперименте показали противоотечную активность. Соединения с лабораторными шифрами *d02-141* и *d02-123* обнаружили в спектре фармакологических эффектов антиэкссудативные свойства, превосходящие таковые у нимесулида в 7,71 раза и 10,8 раза соответственно.

**Ключевые слова:** производные цианотиоацетамида, декстрановый тест, отек лапы, антиэкссудативная активность.

## STUDY OF ANTIEXUDATIVE ACTIVITY OF NEW CYANOTIOACETAMIDE DERIVATIVES IN THE CLASSIC DEXTRAN TEST

I. S. Oleinik<sup>1</sup>, E. Yu. Bibik<sup>1</sup>, D. F. Gusev<sup>1</sup>, K. A. Frolov<sup>1,2</sup>, S. G. Krivokolysko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Lugansk State Medical University named St. Luke, Lugansk,

<sup>2</sup>Research laboratory «ChemEx» Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk

**Abstract.** The article is devoted to the study of the anti-inflammatory properties of new derivatives of cyanothioacetamide, the most promising in terms of the potential ability to inhibit inflammation. An experiment was carried out on 140 white laboratory rats, divided into intact and control («dextran paw edema») groups, 4 comparison groups (acetylsalicylic acid, indomethacin, paracetamol and nimesulide) and 8 experimental groups according to the number of studied  $\alpha$ -cyanothioacetamide derivatives. The effectiveness of the anti-exudative activity of new samples was evaluated on the model of acute «dextran edema» of the paw of rats, which was modeled by introducing 0,1 ml of 2 % formalin solution under the aponeurosis of the right hind limb. The test substances were administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg 1,5 hours before the induction of edema. Oncometric changes were quantified by the girth of the injected right extremities compared to the left ones.

All new cyanothioacetamide derivatives synthesized by the authors showed anti-edema activity in the experiment. Compounds with laboratory codes *d02-141* and *d02-123* found anti-exudative properties in the spectrum of pharmacological effects, exceeding those of nimesulide by 7,71 times and 10,8 times, respectively.

**Key words:** cyanothioacetamide derivatives, dextran test, paw edema, anti-exudative activity.

## Введение

Заболевания воспалительного генеза, требующие применения противовоспалительных лекарственных средств, в современном мире весьма распространены. Входящие в состав различных противовоспалительных средств основные действующие вещества относятся к различным химическим классам и отличаются по фармакокинетике и фармакодинамике. Несмотря на довольно обширный список существующих противовоспалительных лекарственных средств [1–4], в процессе фармакотерапии практикующему врачу не всегда удается достичь максимального выраженного болеутоляющего и противовоспалительного эффекта и избежать характерных для этой группы препаратов побочных явлений. Вопросы изыскания новых эффективных, безопасных и доступных болеутоляющих препаратов с антиэкссудативной активностью являются актуальными и своевременными для экспериментальной фармакологии и медицинской науки в целом.

Цианотиоацетамид представляет собой легкодоступный и полифункциональный реагент в синтетической органической химии. Отдельные его производные в настоящее время являются перспективными для синтеза новых лекарственных средств с разнообразными фармакологическими эффектами, включая противовоспалительные и болеутоляющие [5–6]. На экспериментальных животных был проведен виртуальный биоскрининг 230 синтезированных нами на базе НИЛ «ХимЭкс» производных цианотиоацетамида по общепринятым программам Swiss Target Prediction, разработанным учеными из Swiss Institute of Bioinformatics с выделением 8 наиболее перспективных образцов для фармакокоррекции острой воспалительной реакции [7]. Их структура и химическое строение представлены на рисунке 1.

**Цель исследования:** изучить антиэкссудативную активность новых производных цианотиоацетамида в классическом декстрановом тесте на белых экспериментальных крысах.

### Материал и методы исследования

В течение всего эксперимента лабораторные животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.). Исследование проведено по правилам качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997).

Условия содержания крыс были одинаковыми для всех экспериментальных групп: температура окружающей среды 22–24 °С, режим освещения естественный, относительная влажность воздуха 40–50 %. Экспериментальные белые лабораторные крысы мас-

сой 210–250 г в количестве 140 особей были случайно разделены на группы: интактную, контрольную («декстрановый отек» без последующей фармакокоррекции), 4 группы сравнения и 8 опытных групп, по количеству исследуемых образцов производных цианотиоацетамида.

Степень антиэкссудативной активности оценивалась на модели воспроизведения острого «декстранового отека» лапы крыс, смоделированной субплантарным введением в подопневроническое пространство правой задней лапы 0,1 мл 6 % раствора декстрана. По желудочному зонду за 1,5 часа до индукции отека вводили препараты сравнения: ацетилсалициловую кислоту (ОАО «Уралбиофарм») в дозе 50 мг/кг, парацетамол (ЗАО «Медисорб») 50 мг/кг, нимесулид (ЗАО «Березовский фармацевтический завод») 5 мг/кг, индометацин (ПАО «Биосинтез») 7 мг/кг. Исследуемые новые производные цианотиоацетамида вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг соответственно. Онкометрические изменения оценивались по обхвату задних конечностей на основании количественных данных через 1 и 3 часа после индукции воспаления. Статистическая обработка результатов производилась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. Нами определялись: среднее арифметическое обхвата конечности ( $\bar{a}$ ); дисперсия значений ( $\sigma^2$ ) вокруг среднего арифметического и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) в онлайн-ресурсе [Среднее арифметическое, дисперсия, вариация — Режим доступа: <https://allcalc.ru/node/89>]; разность  $\delta$  (в см и %) отдельных групп. В связи с индивидуальными характеристиками используемых лабораторных животных, однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации  $V$ . Если коэффициент вариации менее 10 %, то изменчивость ряда данных принято считать незначительной.

### Результаты исследования и обсуждение

Результаты статистической обработки полученных нами данных для препаратов сравнения и исследуемых новых образцов через 1 и 3 часа после индукции воспалительного процесса в декстрановом тесте представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

В результате субплантарного введения 6 % раствора декстрана развивалась воспалительная реакция, которая характеризовалась выраженным отеком, гиперемией, болезненностью и дисфункцией инъецируемой лапки. В интактной группе различия размеров левой и правой задних конечностей (средние значения равняются 2,84 и 2,85 см соответственно) практически отсутствовали. В ходе исследования у крыс контрольной группы нами зафиксированы все признаки острого воспаления. Обхват правой задней лапки через 1 час после введения 6 % формалина превышал обхват левой на 166 %. Спустя 3 часа обхват правой конечности крыс контрольной группы был больше, чем левой конечности на 146 %.

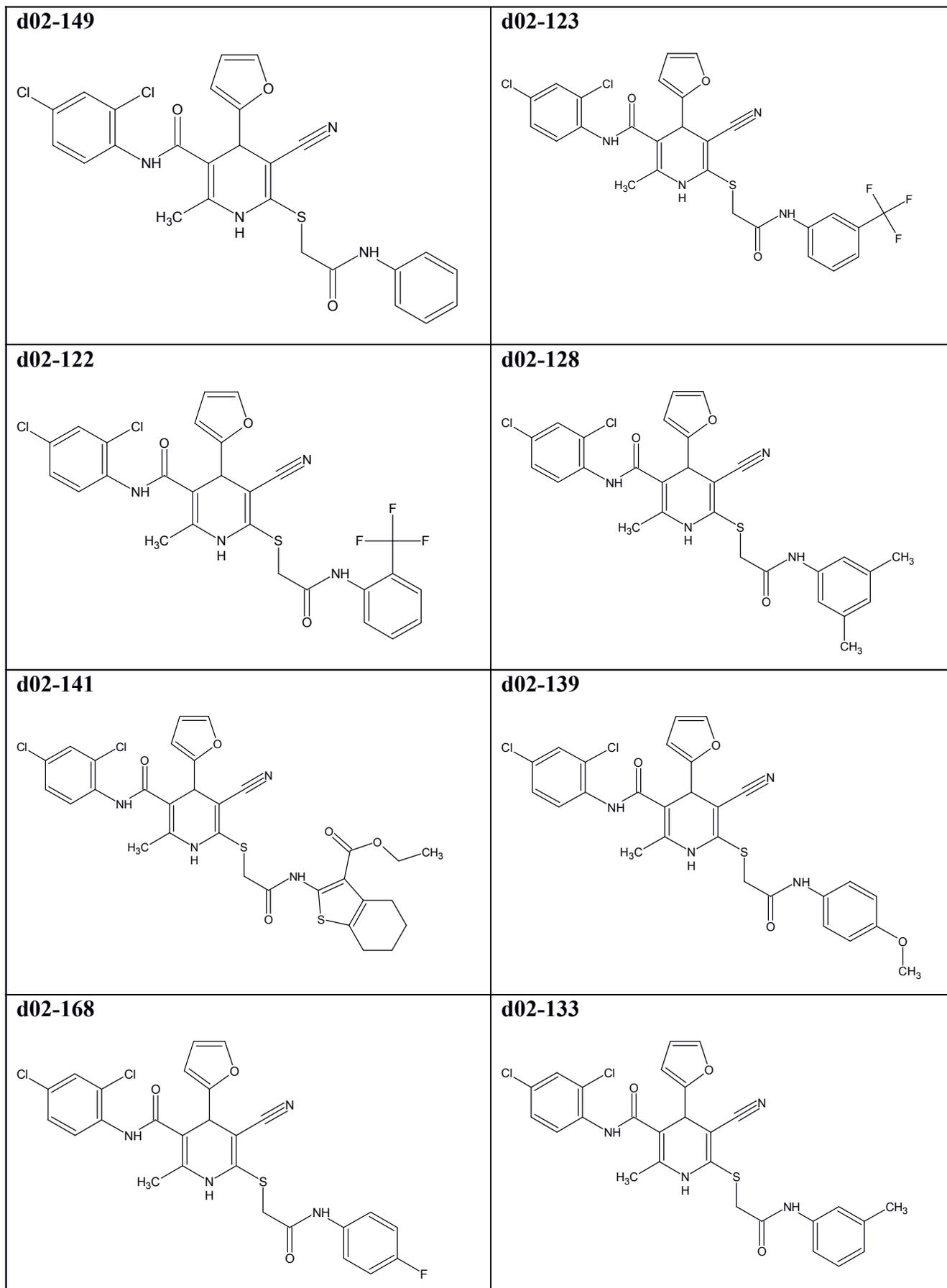


Рис. 1. Структура и химическое строение производных цианотиоацетамида

Таблица 1. Изменение обхвата конечностей крыс при декстрановом отеке через 1 час после индукции воспаления

Группа животных	Обхват конечности, см		Разность, $\delta$	
	левой	правой	см	%
<b>Интактная</b>	$a = 2,84;$ $\sigma^2 = 0,0055;$ $\sigma = 0,0744;$ $V = 2,62\%$	$a = 2,85;$ $\sigma^2 = 0,0085;$ $\sigma = 0,0925;$ $V = 3,25\%$	-	-
<b>Контрольная (декстрановый отек)</b>	$a = 2,6;$ $\sigma^2 = 0,0371;$ $\sigma = 0,193;$ $V = 7,41\%$	$a = 3,82;$ $\sigma^2 = 0,07;$ $\sigma = 0,265;$ $V = 6,95\%$	1,22	46,92
<b>Препараты сравнения</b>				
<b>Ацетилсалициловая кислота</b>	$a = 2,76;$ $\sigma^2 = 0,0626;$ $\sigma = 0,25;$ $V = 9,06\%$	$a = 3,45;$ $\sigma^2 = 0,129;$ $\sigma = 0,358;$ $V = 10,39\%$	0,69	25
<b>Индометацин</b>	$a = 3,16;$ $\sigma^2 = 0,051;$ $\sigma = 0,226;$ $V = 7,16\%$	$a = 3,52;$ $\sigma^2 = 0,039;$ $\sigma = 0,198;$ $V = 5,62\%$	0,36	11,39
<b>Нимесулид</b>	$a = 2,55;$ $\sigma^2 = 0,025;$ $\sigma = 0,16;$ $V = 6,29\%$	$a = 3,34;$ $\sigma^2 = 0,0255;$ $\sigma = 0,159;$ $V = 4,79\%$	0,79	30,98
<b>Парацетамол</b>	$a = 2,54;$ $\sigma^2 = 0,0169;$ $\sigma = 0,13;$ $V = 5,13\%$	$a = 2,91;$ $\sigma^2 = 0,0269;$ $\sigma = 0,164;$ $V = 5,64\%$	0,37	14,57
<b>Исследуемые синтезированные соединения</b>				
<b>d02-128</b>	$a = 2,39;$ $\sigma^2 = 0,109;$ $\sigma = 0,331;$ $V = 13,88\%$	$a = 2,91;$ $\sigma^2 = 0,098;$ $\sigma = 0,313;$ $V = 10,77\%$	0,52	21,75
<b>d02-139</b>	$a = 2,55;$ $\sigma^2 = 0,0114;$ $\sigma = 0,106;$ $V = 4,19\%$	$a = 2,96;$ $\sigma^2 = 0,008;$ $\sigma = 0,091;$ $V = 3,09\%$	0,41	16,07
<b>d02-141</b>	$a = 2,79;$ $\sigma^2 = 0,052;$ $\sigma = 0,229;$ $V = 8,23\%$	$a = 3,61;$ $\sigma^2 = 0,129;$ $\sigma = 0,36;$ $V = 9,97\%$	0,82	29,39
<b>d02-168</b>	$a = 2,62;$ $\sigma^2 = 0,013;$ $\sigma = 0,116;$ $V = 4,44\%$	$a = 3,39;$ $\sigma^2 = 0,035;$ $\sigma = 0,188;$ $V = 5,56\%$	0,77	29,39
<b>d02-123</b>	$a = 2,55;$ $\sigma^2 = 0,022;$ $\sigma = 0,151;$ $V = 5,93\%$	$a = 3,11;$ $\sigma^2 = 0,026;$ $\sigma = 0,164;$ $V = 5,28\%$	0,56	21,96
<b>d02-122</b>	$a = 2,52;$ $\sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,07;$ $V = 2,8\%$	$a = 3,35;$ $\sigma^2 = 0,082;$ $\sigma = 0,287;$ $V = 8,59\%$	0,83	32,93
<b>d02-149</b>	$a = 2,76;$ $\sigma^2 = 0,048;$ $\sigma = 0,219;$ $V = 7,96\%$	$a = 3,11;$ $\sigma^2 = 0,046;$ $\sigma = 0,216;$ $V = 6,96\%$	0,35	12,68
<b>d02-133</b>	$a = 2,75;$ $\sigma^2 = 0,022;$ $\sigma = 0,151;$ $V = 5,5\%$	$a = 3,25;$ $\sigma^2 = 0,048;$ $\sigma = 0,22;$ $V = 6,78\%$	0,5	18,18

Таблица 2. Изменение обхвата конечностей крыс при декстрановом отеке через 3 часа после индукции воспаления

Группа животных	Обхват конечности, см		Разность, $\delta$	
	левой	правой	см	%
<b>Интактная</b>	$a = 2,84;$ $\sigma^2 = 0,0055;$ $\sigma = 0,0744;$ $V = 2,62\%$	$a = 2,85;$ $\sigma^2 = 0,0085;$ $\sigma = 0,0925;$ $V = 3,25\%$	-	-
<b>Контрольная (декстрановый отек)</b>	$a = 2,6;$ $\sigma^2 = 0,0371;$ $\sigma = 0,193;$ $V = 7,41\%$	$a = 3,36;$ $\sigma^2 = 0,039;$ $\sigma = 0,199;$ $V = 5,93\%$	0,76	29,23
<b>Препараты сравнения</b>				
<b>Ацетилсалициловая кислота</b>	$a = 2,76;$ $\sigma^2 = 0,0626;$ $\sigma = 0,25;$ $V = 9,06\%$	$a = 3,09;$ $\sigma^2 = 0,026;$ $\sigma = 0,164;$ $V = 5,32\%$	0,33	11,95
<b>Индометацин</b>	$a = 3,16;$ $\sigma^2 = 0,051;$ $\sigma = 0,226;$ $V = 7,16\%$	$a = 3,21;$ $\sigma^2 = 0,055;$ $\sigma = 0,235;$ $V = 7,34\%$	0,05	1,58
<b>Нимесулид</b>	$a = 2,55;$ $\sigma^2 = 0,025;$ $\sigma = 0,16;$ $V = 6,29\%$	$a = 3,09;$ $\sigma^2 = 0,0155;$ $\sigma = 0,124;$ $V = 4,04\%$	0,54	21,17
<b>Парацетамол</b>	$a = 2,54;$ $\sigma^2 = 0,0169;$ $\sigma = 0,13;$ $V = 5,13\%$	$a = 2,57;$ $\sigma^2 = 0,062;$ $\sigma = 0,249;$ $V = 9,68\%$	0,03	1,18
<b>Исследуемые синтезированные соединения</b>				
<b>d02-128</b>	$a = 2,39;$ $\sigma^2 = 0,109;$ $\sigma = 0,331;$ $V = 13,88\%$	$a = 2,72;$ $\sigma^2 = 0,053;$ $\sigma = 0,231;$ $V = 8,49\%$	0,33	13,8
<b>d02-139</b>	$a = 2,55;$ $\sigma^2 = 0,0114;$ $\sigma = 0,106;$ $V = 4,19\%$	$a = 2,98;$ $\sigma^2 = 0,006;$ $\sigma = 0,083;$ $V = 2,79\%$	0,43	16,86
<b>d02-141</b>	$a = 2,79;$ $\sigma^2 = 0,052;$ $\sigma = 0,229;$ $V = 8,23\%$	$a = 2,86;$ $\sigma^2 = 0,0169;$ $\sigma = 0,130;$ $V = 4,89\%$	0,07	2,5
<b>d02-168</b>	$a = 2,62;$ $\sigma^2 = 0,013;$ $\sigma = 0,116;$ $V = 4,44\%$	$a = 3,29;$ $\sigma^2 = 0,067;$ $\sigma = 0,258;$ $V = 7,87\%$	0,67	25,57
<b>d02-123</b>	$a = 2,55;$ $\sigma^2 = 0,022;$ $\sigma = 0,151;$ $V = 5,93\%$	$a = 2,6;$ $\sigma^2 = 0,034;$ $\sigma = 0,185;$ $V = 7,12\%$	0,05	1,96
<b>d02-122</b>	$a = 2,52;$ $\sigma^2 = 0,005;$ $\sigma = 0,07;$ $V = 2,8\%$	$a = 3,0;$ $\sigma^2 = 0,051;$ $\sigma = 0,226;$ $V = 7,56\%$	0,48	19,04
<b>d02-149</b>	$a = 2,76;$ $\sigma^2 = 0,048;$ $\sigma = 0,219;$ $V = 7,96\%$	$a = 3,02;$ $\sigma^2 = 0,046;$ $\sigma = 0,216;$ $V = 6,96\%$	0,26	9,42
<b>d02-133</b>	$a = 2,75;$ $\sigma^2 = 0,022;$ $\sigma = 0,151;$ $V = 5,5\%$	$a = 3,11;$ $\sigma^2 = 0,046;$ $\sigma = 0,216;$ $V = 6,96\%$	0,36	13,09

При анализе показателей в референтных группах отмечено, что внутригастральное введение ацетилсалициловой кислоты и нимесулида за интервал в 1 час привело к увеличению обхвата правой задней конечности на 125 % и 131 % сравнительно с соответствующими значениями левой лапки. Спустя 3 часа объем правой лапки уменьшился при использовании ацетилсалициловой кислоты на 13 %, а при использовании нимесулида — на 8 %.

«Лидерами» из препаратов сравнения явились парацетамол и индометацин. Через 1 час разность в обхвате конечностей составляла 14,57 % и 11,39 %, а спустя 3 часа после их разового введения через желудочный зонд — стремительное уменьшение объема индуцируемых конечностей ( $\delta$  парацетамола = 1,18 %,  $\delta$  индометацина = 1,58 %).

Восемь новых производных цианотиоацетамида обладают антиэкссудативными свойствами, имеют способность в разной степени уменьшать проявления декстранового отека. В результате внутригастрального введения за 1,5 часа до индукции острого воспаления животным производных цианотиоацетамида с шифрами *d02-122* и *d02-141* на часовом сроке наблюдения фиксируется уменьшение отека конечности в 1,22 раза в сравнении с крысами контрольной группы. Однако через 3 часа активность *d02-122* увеличивается в 1,58 раза, а образца *d02-141* — в 10,85 раза, что является практически схожим с индометацином результатом.

Антиэкссудативные свойства, сходные с референтными препаратами нимесулидом и ацетилсалициловой кислотой, обнаружены у новых производных цианотиоацетамида с лабораторными шифрами *d02-133*, *d02-128* и *d02-123*. Так, введенные через желудочный зонд в дозе 5 мг/кг веса крысы данные новые гетероциклические соединения способствовали снижению разницы в обхвате конечностей в 2,14–2,58 раза через 1 час после начала эксперимента. Через 3 часа заметно стремительное повышение эффективности образца *d02-123* ( $\delta$  = 1,96 %).

При сравнении полученных результатов противоотечной активности образцов *d02-139* и *d02-149*, выявлено, что эти дериваты цианотиоацетамида на часовом сроке наблюдения эффективнее нимесулида в 1,93 и 2,44 раза соответственно. Однако на 3-часовом интервале антиэкссудативная активность *d02-139* снижается на 64,76 % в сравнении с таковыми значениями на 1-м часу эксперимента. Эффективность *d02-149* на данном этапе выше, чем у нимесулида в 2,24 раза, а ацетилсалициловой кислоты — в 1,27 раза соответственно.

### Заключение

Все синтезированные нами новые производные цианотиоацетамида показали противоотечную активность в эксперименте на белых крысах в тесте декстранового отека лапы. Соединения с лабораторными шифрами *d02-141* (ethyl 2-[(3-cyano-5-[(2,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl)-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio]acetyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate) и *d02-123* (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-oxo-2-[(3-(trifluoro-methyl)phenyl]amino)ethyl]thio]-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) обнаружи-

вают в спектре фармакологических эффектов антиэкссудативные свойства, превосходящие таковые у нимесулида в 7,71 раза и 10,8 раза соответственно. Полученные результаты представляют интерес для дальнейших доклинических исследований отдельных производных цианотиоацетамида.

### Список источников /Reference

1. Матюшкин А.И., Иванова Е.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А. Противовоспалительные свойства гиммантана в лекарственной форме для наружного применения на моделях каррагенанового и декстрансульфатного отеков у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (5): 29–32. doi:10.30906/0869-2092-2020-83-5-29-32
2. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Бекова Н.Б. Экспериментальное исследование влияния циннаризина на течение процесса экссудации. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2020; 1: 108–114. URL: <http://repository.tma.uz/xmlui/handle/1/746> (дата обращения: 29.03.2023).
3. Якубова У.Б., Мискинова Ф.Х. Антифлогистическая активность и побочные действия некоторых нестероидных противовоспалительных средств. Academic Research in Educational Sciences. 2022; 3(1): 35–42. doi:10.24412/2181-1385-2022-1-35-42
4. Кольман М.В. Побочные действия и токсические явления при применении стероидных и нестероидных противовоспалительных средств. Актуальные вопросы и инновационные технологии в ветеринарной медицине, животноводстве и природоохранном комплексе. Уссурийск: Приморская государственная сельскохозяйственная академия. 2019: 113–118.
5. Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S. G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydropyridinonitriles: synthesis, structure and analgesic activity. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91 (9): 1646–1660. doi:10.1134/S1070363221090073
6. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-В][1,3,5]тиадиазина. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18 (3): 21–28. doi:10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
7. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. Санкт-Петербург: Издательство НОТ. 2015: 614.

Бибик Елена Юрьевна (контактное лицо) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; 91045, Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г; Тел. +380997113371; e-mail: helen\_bibik@mail.ru

Поступила 02.02.2023.