

ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА, НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС С СОЧЕТАННЫМ ПАРАЦЕТАМОЛЬНО-АЛКОГОЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Е. Ю. Бибик^{1,*}, Б. С. Кривоколыско¹, А. А. Бурдейная¹, А. В. Деменко¹,
К. А. Фролов^{1,2}, В. В. Доценко³, С. Г. Кривоколыско^{1,2}

¹ Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, ЛНР

² Научно-исследовательская лаборатория «Химэкс», Кафедра химии и инновационных
химических технологий Государственного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Луганский национальный университет им. Владимира Даля»,
кв. Молодежный, д. 20А, корп. 7, г. Луганск, 91034, ЛНР

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный университет»,
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

Аннотация

Цель. Изучение показателей биохимического анализа крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени и фармакокоррекцией синтезированных нами новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида.

Материалы и методы. 50 образцов новых производных частично гидрированных пиридинов, синтезированных на базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля, подверглись виртуальному биоскринингу, который позволил отобрать 4 соединения, биологическая активность которых может быть связана с влиянием на белоксинтетическую и детоксицирующую функции печени. Эксперимент проведен на 48 белых беспородных крысах-самцах. Крысам контрольной и опытных групп на протяжении 14 дней внутрижелудочно вводили по 1 мл 40° этанола и парацетамол в дозе 500 мг/кг однократно в сутки. Фармакокоррекцию препаратом сравнения тиатриазолином (50 мг/кг) и производными пиридина в дозе 5 мг/кг осуществляли с четвертых суток. На пятнадцатые сутки производился забор крови с определением уровня общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и тимоловой пробы.

Результаты. В крови крыс, получавших соединения CV046, значение общего билирубина на 34,88% меньше соответствующего значения в контрольной группе. У животных опытных групп, получавших образец CV047, также выявлены достоверные отличия с показателями в контрольной группе по уровню билирубина (снижение на 31,78%). Значения АСТ в крови крыс этих опытных групп не имеют достоверных отличий в сравнении с таковыми у интактных животных. После десятидневной фармакокоррекции соединением CV146 сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени показатель общего билирубина в крови снижается на 26,36% в сравнении с показателями в контрольной группе. При этом активности АЛТ и АСТ находятся на уровне интактных значений.

Заключение. Проведенные скрининговые исследования четырех частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели сочетанного парацетамольно-ал-

когального поражения печени при применении их в дозе 5 мг/кг на протяжении десяти суток показали высокую гепатопротекторную и детоксицирующую активность у трех соединений: CV046 (2-[(9-*tert*-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(2-ethylphenyl)acetamide-IUPAC), CV047 (2-[(9-*tert*-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(4-fluorophenyl)acetamide) и CV146 (benzyl 4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-({2-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate).

Ключевые слова: парацетамол, алкоголь, частично гидрированные пиридины, печень

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 106–114. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>

Поступила 21.01.2019

Принята после доработки 05.03.2019

Опубликована 25.04.2019

EFFECTS OF PARTIALLY HYDROGENATED PYRIDINES (CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES) ON THE BLOOD OF RATS WITH COMBINED PARACETAMOL-ALCOHOLIC LIVER INJURY

Elena Yu. Bibik^{1,*}, Bogdan S. Krivokolysko¹, Anna A. Burdeynaya¹, Andrey V. Demenko¹,
Konstantin A. Frolov^{1,2}, Viktor V. Dotsenko³, Sergey G. Krivokolysko^{1,2}

¹ Lugansk State Medical University,
50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk, 91045, Luhansk People's Republic, Ukraine

² ChemEx Laboratory, Lugansk Vladimir Dahl National University,
Molodezhny kv., 20a, bld. 7, Lugansk, 91034, Luhansk People's Republic, Ukraine

³ Kuban State University,
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Aim. In this research, we studied the parameters of blood biochemical analysis in rats with combined paracetamol-alcoholic liver injury after its pharmacological correction by newly synthesized partially hydrogenated pyridines (cyanthioacetamide derivatives).

Materials and methods. 50 samples of new derivatives of partially hydrogenated pyridines synthesized on the basis of the "Chemex" Research Laboratory of the Vladimir Dal' Lugansk National University underwent virtual bioscreening, which allowed the selection of 4 compounds, the biological activity of which may be associated with the effect on the protein synthesis and detoxification function of the liver. The experiment was conducted on 48 white outbred male rats. For 14 days, the rats of the control and experimental groups were intragastrically injected with 1 ml of 40% ethanol and paracetamol at a dose of 500 mg/kg once a day. Pharmacocorrection with a thiotriazoline reference drug (50 mg/kg) and pyridine derivatives at a dose of 5 mg/kg was performed from the fourth day. On the 15th day, blood was sampled to determine the level of total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and thymol turbidity test.

Results. The value of total bilirubin in the blood of the rats treated with CV046 compounds was 34.88% lower than that in the control group. The animals of the test groups receiving CV047 also showed significant differences with the control group in terms of bilirubin level (a decrease

of 31.78%). The AST values in the blood of rats in the test groups had no significant differences as compared with intact animals. Following 10 days of pharmacological correction of combined paracetamol-alcoholic liver injury with CV146, the total bilirubin level in the blood decreased by 26.36% in comparison with the control group, with the activity of ALT and AST demonstrating the levels of intact values.

Conclusions. The conducted screening studies of four partially hydrogenated pyridines — cyanothioacetamide derivatives — using the model of combined paracetamol-alcoholic liver injury when used at a dose of 5 mg/kg during ten days have shown a high hepatoprotective and detoxifying activity of the following three compounds: CV046 (2-[(9-tert-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(2-ethylphenyl)acetamide — IUPAC), CV047 (2-[(9-tert-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(4-fluorophenyl)acetamide) and CV146 (benzyl 4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-({2-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate).

Keywords: paracetamol, alcohol, partially hydrogenated pyridines, liver

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Burdeynaya A.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Effects of Partially Hydrogenated Pyridines (Cyanothioacetamide Derivatives) on the Blood of Rats with Combined Paracetamol-Alcoholic Liver Injury. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 106–114. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>

Submitted 21.01.2019

Revised 05.03.2019

Published 25.04.2019

Введение

На сегодняшний день медикаментозные поражения печени являются одной из важнейших проблем гепатологии. Прослеживаемая в последние годы отчетливая тенденция к росту частоты встречаемости таких поражений обусловлена растущей экспансией фармацевтического рынка [1]. Так, в Японии за 30-летний период констатирован 11-кратный рост лекарственной гепатотоксичности. Результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что более 200 лекарственных средств из различных фармакологических групп являются потенциально гепатотоксичными. Кроме того, 40% всех случаев острых гепатитов у пациентов старше 40 лет и каждый четвертый случай развития фульминантной печеночной недостаточности обусловлены лекарственной гепатотоксичностью [2, 3].

Лекарственные поражения печени являются серьезным патологическим процессом, при котором происходит нарушение деятельности всего организма. Они осложняют проводимую фармакотерапию сопутствующих заболеваний, а при длительном течении приводят к необратимым изменениям в виде цирроза печени и печеночной недостаточности.

К наиболее распространенным гепатотоксическим препаратам относят парацетамол, НПВС, эстрогены, противосудорожные средства —

производные вальпроевой кислоты, типичные нейролептики фенотиазинового ряда, анаболические стероиды, антибиотики, антиретровирусные, противотуберкулезные, противоопухолевые средства и др.

Важно также отметить, что случайное и преднамеренное отравление парацетамолом на сегодняшний день представляет серьезную проблему клинической токсикологии. За последние 20 лет в странах Западной и Северной Европы, а также США зарегистрирован высокий процент преднамеренных отравлений парацетамолом. В общемировой практике парацетамол является основной причиной отравлений гепатотропными ядами [4, 5].

Кроме классических гепатотропных ядов (четырёххлористого углерода, хлороформа, бензола, толуола и др.), гепатотоксичных лекарственных средств, причиной возникновения острых и хронических поражений печени является алкоголь. По данным многочисленных исследований, длительное злоупотребление алкоголем многократно увеличивает степень тяжести лекарственного поражения печени, вызванного парацетамолом, и приводит к тому, что гепатотоксические реакции возникают даже при использовании лекарственных средств в более низких дозах. Кроме того, известно, что голодание предрасполагает к развитию гепатотоксичности при приеме парацетамола.

Риск гепатотоксичности парацетамола резко возрастает на фоне хронического злоупотребления алкоголем. Это связано с тем, что этанол истощает запасы глутатиона в печени и индуцирует синтез изофермента цитохрома P450-II-E1, тем самым увеличивая токсичность парацетамола [6].

Как известно, хроническое повреждение гепатоцитов этанолом осуществляется через оксидантный стресс за счет продолжающейся генерации супероксид-аниона, пероксида водорода и гидроксильного радикала при постоянной индукции цитохрома P450. Кроме того, важную роль в повреждении печени этанолом играет индуцирование апоптоза гепатоцитов посредством рецепторных (TNF- α) и цитохром-каспазных механизмов. При хроническом избыточном поступлении в организм этанола в гепатоцитах возникают явления стеатоза и белковой дистрофии.

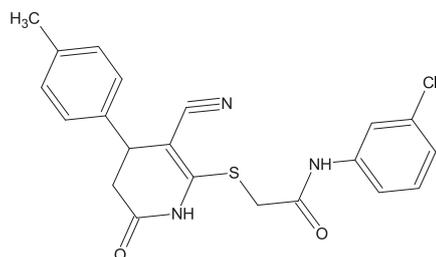
В клинической практике в настоящее время используются многочисленные гепатопротек-

торы, которые нередко обладают низкой эффективностью. Гепатопротекторы, содержащие растительные экстракты, противопоказаны к назначению при острых активных гепатитах с выраженной печеночной недостаточностью.

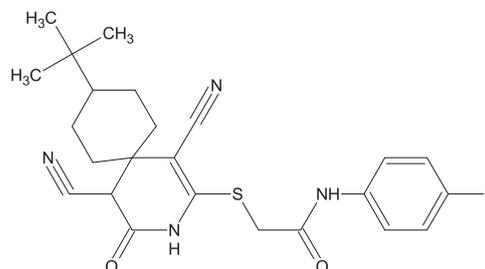
В этой связи целенаправленный поиск новых и безопасных средств для фармакотерапии острых токсических сочетанных поражений печени является весьма актуальной задачей современных фармакологических исследований. Одним из перспективных направлений подобного рода исследований может быть комплексное изучение частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, обладающих широким спектром фармакодинамической активности [7–12].

50 образцов синтезированных на базе Научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля новых производных частично гидрированных пиридинов подверглись виртуальному биоскринингу [13]. Комплекс про-

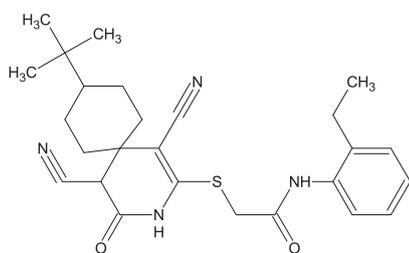
CV043



CV047



CV046



CV146

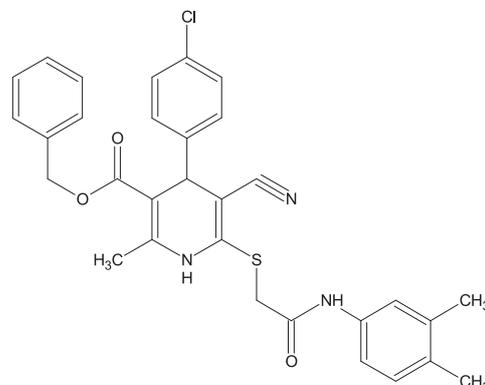


Рис. Химическое строение используемых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида.

Fig. Chemical structure of the studied partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives.

грамм, разработанных швейцарскими учеными из института биоинформатики, позволил отобрать 4 соединения, биологическая активность которых может быть связана с влиянием на белоксинтетическую и детоксицирующую функции печени.

Цель исследования: изучить показатели биохимического анализа крови крыс с острым сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени и фармакокоррекцией новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида.

Материалы и методы

В качестве экспериментальной модели острого сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени служил патологический процесс, который развивается у животных после двухнедельного энтерального приема 1 мл 40° этанола и парацетамола в дозе 500 мг/кг однократно в сутки. Эта модель предложена Ревякиным А.О. и соавт. (2014) [14]. Для исследований использовались замещенные ди- и тетрагидропиридины с лабораторными шифрами CV043, CV046, CV047 и CV146 (рис.).

Перед началом эксперимента 48 лабораторных белых беспородных крыс массой 150–180 г, прошедших карантин, были распределены на семь групп: первая — интактная (крысы без патологии), вторая — контрольная (животные с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени), третья — группа сравнения (получали тиотриазолин в дозе 50 мг/кг через желудочный зонд ежедневно с четвертых по четырнадцатые сутки моделирования острого поражения печени). Крысы опытных групп (с четвертой по седьмую) получали с лечебной целью внутрижелудочно ежедневно образцы исследуемых производных пиридина в дозе 5 мг/кг. За животными всех групп осуществлялся визуальный мониторинг поведенческой активности, аппетита, жажды, состояния шерстяного покрова. После окончания эксперимента на пятнадцатые сутки был произведен забор крови из бедренной вены. Стандартными методиками на спектрофотометре SOLAR PM 2111 определяли уровень билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и тимоловую пробу.

Все исследовательские манипуляции были выполнены в строгом соответствии с рекомендациями о гуманном обращении с лабораторными животными (Хельсинкская декларация, 2000; Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации, утвер-

жденные Министерством здравоохранения РФ 29.12.1998, ОСТ 42-511-99).

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы «Statistica 10.0». В связи с незначительным количеством животных, задействованных в исследовании, применялись непараметрические методы анализа, основанные на методике Уилкоксона. На основании полученных данных (медианные, квартильные, средние значения, стандартное отклонение) определялась достоверность отличий между значениями контрольной и исследуемых групп.

Результаты и обсуждение

Проведенные экспериментальные исследования показали, что на протяжении двух недель эксперимента поведение крыс контрольной группы было очень возбужденным, во время манипуляций все животные постоянно пытались выпрыгнуть из клетки. Кроме того, они были конфликтны по отношению друг к другу. На седьмые сутки эксперимента в группе контрольных животных погибла одна крыса.

Подопытные животные группы сравнения и всех опытных групп на протяжении первых трех суток (до введения средств фармакокоррекции) также были очень активными. Животные, получавшие с четвертых суток антиоксидант и гепатопротектор тиотриазолин, на пятые сутки стали вести себя более спокойно, практически не реагируя на введение внутрижелудочного зонда.

В ходе эксперимента гибели в опытных группах не наблюдалось. Крысы опытной группы, получавшие соединение с лабораторным шифром CV146, спокойно реагировали на манипуляции. Кроме того, отечность слизистой оболочки глотки и пищевода животных этой опытной группы была минимальной в сравнении с другими группами, поскольку желудочный зонд без затруднений вводился в желудок крыс. У крыс опытной группы, получавших образец CV146, был замечен хороший аппетит.

Как видно из приведенных в таблице данных, уровень общего билирубина в биохимическом анализе крови крыс контрольной группы увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с показателями, зарегистрированными у подопытных животных интактной группы. Сочетанное парацетамольно-алкогольное поражение печени, моделируемое нами у крыс контрольной группы, привело к увеличению активности ферментов печени — АЛТ на 131,8% и АСТ на 134,6%, что свидетельствует об интенсивности патологического процесса и повреждении гепатоцитов.

Таблица. Показатели биохимического анализа крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени на фоне фармакокоррекции новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида ($M \pm m$, $n=6-8$)

Table. Indicators of blood biochemical analysis of rats with combined paracetamol-alcoholic liver injury against the background of pharmacological correction with new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives ($M \pm m$, $n=6-8$)

Группа животных	Билирубин (мкмоль/л)	АЛТ (ммоль/лч)	АСТ (ммоль/лч)	Тимоловая проба, ед.
Интактная	1,254±0,38585	2,733±1,00603	1,760±0,83282	0,388±0,096212
Контрольная	2,577±0,29629*	3,601±0,19148	2,371±0,23307	0,778±0,33781*
Сравнения (тиотриазолин)	1,588±0,43586**	2,123±0,57589**	1,230±0,51043**	0,377±0,14716**
Опытная (CV043)	2,233±0,60876	2,510±0,49223	1,169±0,23871**	0,535±0,13659**
Опытная (CV046)	1,680±0,79284**	2,178±0,49130**	1,226±0,18938**	0,440±0,088091**
Опытная (CV047)	1,760±0,59032**	1,714±0,33100**	1,143±0,21708**	0,513±0,11940
Опытная (CV146)	1,900±0,572014**	1,725±0,73979**	1,094±0,41342**	0,349±0,09125**

Примечание: * — достоверно ($P \leq 0,05$) в сравнении с интактной группой; ** — достоверно ($P \leq 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

Note: * — statistically significant ($P \leq 0.05$) as compared to the intact group; ** — statistically significant ($P \leq 0.05$) as compared to the control group.

У крыс группы сравнения, получавших тиотриазолин с фармакотерапевтической целью на протяжении 10 суток, выявлено снижение уровня билирубина на 38,37%. Значения активности изучаемых аминотрансфераз в биохимическом анализе крови животных этой группы ниже таковых в контрольной и в интактной группе. Показатель тимоловой пробы у животных группы сравнения приближается к значениям, зарегистрированным у крыс интактной группы.

Применяемые нами с целью фармакокоррекции сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени в опытных группах производные пиридина обнаружили способность в разной степени выраженности восстанавливать показатель общего билирубина (табл.). В крови крыс, получавших соединение CV046, значение общего билирубина на 34,88% меньше соответствующего значения в контрольной группе. У животных опытных групп, получавших образец CV047, также выявлены достоверные отличия с показателями в контрольной группе по уровню билирубина (снижение на 31,78%). Значения АСТ в крови крыс этих опытных групп не имеют достоверных отличий в сравнении с таковыми у интактных животных.

После десятидневной фармакокоррекции соединением CV146 сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени показатель об-

щего билирубина в крови снижается на 26,36% в сравнении с показателями в контрольной группе. При этом активности АЛТ и АСТ находятся на уровне интактных значений. Как видно из таблицы, тимоловая проба в крови крыс с моделируемым сочетанным поражением печени, получавших соединения CV146, как и в группе сравнения, близка к показателям у интактных животных.

Закключение

Таким образом, проведенные скрининговые исследования четырех частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени при применении их в дозе 5 мг/кг на протяжении десяти суток показали высокую гепатопротекторную и детоксицирующую активность у трех соединений: CV046 (2-[(9-tert-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(2-ethylphenyl)acetamide-IUPAC), CV047 (2-[(9-tert-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(4-fluorophenyl)acetamide) и CV146 (benzyl 4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-({2-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate). Соединения следует рассматривать перспективными в плане дальнейших исследований для поиска новых высокоэффективных и безопасных средств для фармакокоррекции острых токсических поражений печени.

Список литературы

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы. *Український медичний часопис*. 2014; 1: 80–85.
2. Дворецкий Л.И., Ковалевская А.Н., Колендо С.Е., Сергеева Е.В. Поражение легких и печени при лечении парацетамолом. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6(4): 58–64. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-58-64
3. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Петров А.Ю., Романцов М.Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2012; 84(2): 62–68.
4. Petronijevic M., Ilic K., Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011; 20(4): 416–423. DOI: 10.1002/pds.2115
5. Tasneem I., Smriti A., Arun K. Agnihotri paracetamol toxicity-an overview. *Emergency Med.* 2013; 3(6): 158. DOI: 10.4172/2165-7548.1000158
6. Eskandari M.R., Fard J.K., Hosseini M.J., Pourahmad J. Glutathione mediated reductive activation and mitochondrial dysfunction play key roles in lithium induced oxidative stress and cytotoxicity in liver. *Biometals*. 2012; 25(5): 863–873. DOI: 10.1007/s10534-012-9552-8
7. Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *α-Цианотиоацетамид*. М.: Техносфера, 2018. 224 с.
8. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Cyanothioacetamide: a polyfunctional reagent with broad synthetic utility. *Russian Chemical Reviews*. 2018; 87(1): 1–27. DOI: 10.1070/RCR4760
9. Litvinov V.P. Partially hydrogenated pyridinechalcogenones. *Russian Chemical Bulletin*. 1998; 47(11): 2053–2073. DOI: 10.1007/BF02494257
10. Hassan A. El-Sayed. Heterocyclization of ethyl 3-amino-4,6-dimethylthieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate. *J. Iran. Chem. Soc.* 2014; 11(1): 131–145. DOI: 10.1007/s13738-013-0283-8
11. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. The chemistry of thienopyridines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1st ed. 2007; 93: 117–178. DOI: 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
12. Доценко В.В. *Метиленактивные тиоамиды в синтезе S,N-содержащих гетероциклов*. Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Специальность 02.00.03 — органическая химия. [Место защиты: Юж. федер. ун-т]. Краснодар, 2015. 574 с.; Российская государственная библиотека, место хранения OD 71 16-2/1.
13. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
14. Ревякин А.О., Капанадзе Г.Д., Касинская Н.В., Степанова О.И., Баранова О.В., Киселев А.Г. Моделирование лекарственного токсического гепатита на крысах. *Биомедицина*. 2013; 4: 124–125.

References

1. Zvyagintseva T.D., Chernobai A.I. Lekarstvennye porazheniya pecheni. NPVP-assotsirovannye gepatopatii: aktual'nost' problemy i sovremennye terapevticheskie podkhody [Medicinal lesions of the liver. NSAID-associated hepatopathies: the urgency of the problem and modern therapeutic approaches]. *Ukrains'kii Medichnii Chasopis*. 2014; 1: 80–85 (In Russ.).
2. Dvoretzki L.I., Kovalevskaja A.N., Kolendo S.E., Sergeeva E.V. Pulmonary and liver damage during treatment with acetaminophen (paracetamol). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016; 6(4): 58–64 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-58-64
3. Okovityi C.B., Sukhanov D.S., Petrov A.Yu., Romanov M.G. Hepatotropic medicines: current status. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012; 84(2): 62–68 (In Russ., English abstract).
4. Petronijevic M., Ilic K., Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011; 20(4): 416–423. DOI: 10.1002/pds.2115
5. Tasneem I., Smriti A., Arun K. Agnihotri paracetamol toxicity-an overview. *Emergency Med.* 2013; 3(6): 158. DOI: 10.4172/2165-7548.1000158
6. Eskandari M.R., Fard J.K., Hosseini M.J., Pourahmad J. Glutathione mediated reductive activation and mitochondrial dysfunction play key roles in lithium induced oxidative stress and cytotoxicity in liver. *Biometals*. 2012; 25(5): 863–873. DOI: 10.1007/s10534-012-9552-8
7. Magerramov A.M., Shikhaliev N.G., Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. *α-Tsianotiоacetamid [α-Cyanothioacetamide]*. М.: Tekhnosfera, 2018. 224 p. (In Russ.).
8. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Cyanothioacetamide: a polyfunctional reagent with broad synthetic utility. *Russian Chemical Reviews*. 2018; 87(1): 1–27. DOI: 10.1070/RCR4760
9. Litvinov V.P. Partially hydrogenated pyridinechalcogenones. *Russian Chemical Bulletin*. 1998; 47(11): 2053–2073. DOI: 10.1007/BF02494257
10. Hassan A. El-Sayed. Heterocyclization of ethyl 3-amino-4,6-dimethylthieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate. *J. Iran. Chem. Soc.* 2014; 11(1): 131–145. DOI: 10.1007/s13738-013-0283-8
11. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. The chemistry of thienopyridines. *Advances in Hetero-*

- cyclic Chemistry*. 1th ed. 2007; 93: 117–178. DOI: 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
12. Dotsenko V.V. *Methylenactivate thioamides in the synthesis of S,N-containing heterocycles*. Thesis for the degree of Doctor of Chemical Sciences. Speciality 02.00.03 — organic chemistry. [Place of protection: South. feder. un-t]. Krasnodar, 2015. 574 p.; Russian State Library, storage place OD 71 16-2/1 (In Russ.).
13. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
14. Revyakin A.O., Kapanadze G.D., Kasinskaya N.V., Stepanova O.I., Baranova O.V., Kiselev A.G. Modelirovanie lekarstvennogo toksicheskogo gepatita na kryсах [Modeling of drug toxic hepatitis in rats]. *Bio-meditina*. 2013; 4: 124–125 (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Бибик Елена Юрьевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

Контактная информация: e-mail: helen_bibik@mail.ru, тел.: +38 (099) 711-33-71

кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, ЛНР.

Кривоколыско Богдан Сергеевич — студент 6 курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

Бурдейная Анна Александровна — студентка 4 курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

Деменко Андрей Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

Фролов Константин Александрович — кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; ведущий научный сотрудник кафедры химии и инновационных химических технологий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет им. Владимира Даля».

Elena Y. Bibik* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Luhansk State Medical University.

Contact information: e-mail: helen_bibik@mail.ru; tel.: +38 (099) 711-33-71

50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk, 91045, LPR.

Bogdan S. Krivokolysko — 6th year Student, General Medicine Department, Luhansk State Medical University.

Anna A. Burdeynaya — 4th year Student, General Medicine Department, Luhansk State Medical University.

Andrey V. Demenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Luhansk State Medical University.

Konstantin A. Frolov — Cand. Sci. (Chemistry), Assoc. Prof., Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Luhansk State Medical University; Leading Researcher, Department of Chemistry and Innovative Chemical Technologies, Scientific Research Laboratory “ChemEx”, East Ukrainian Volodymyr Dahl National University.

Доценко Виктор Викторович — доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет».

Кривоколыско Сергей Геннадьевич — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; заведующий научно-исследовательской лабораторией «Химэкс» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет им. Владимира Даля».

Viktor V. Dotsenko — Dr. Sci. (Chemistry), Assoc. Prof., Head of Department, Department of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University.

Sergey G. Krivokolysko — Dr. Sci. (Chemistry), Prof., Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Luhansk State Medical University; Head of Laboratory, Laboratory of Chemistry and Innovative Chemical Technologies, Scientific Research Laboratory “*ChemEx*”, East Ukrainian Volodymyr Dahl National University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author