

УДК 615.038

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.3 EDN: ALNKLIV

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬФА-ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**© Кетова Е.С.¹, Батищева Г.А.², Бибик Е.Ю.³, Кривоколыско С.Г.³, Шишкина В.В.⁴, Самойленко Т.В.⁴, Антакова Л.Н.⁴**¹ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии», Россия, 394051, Воронеж, ул. Юлуса Янониса, 17а²Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10³Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Россия, 91045, Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г⁴НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Россия, 394066 Воронеж, Московский проспект, 185а*Резюме*

Цель. Изучить динамику биохимических показателей крови крыс линии Wistar под влиянием алиментарной нагрузки и приема глюкокортикоидов с последующей фармакологической коррекцией метаболических нарушений новыми производными альфа-цианотиоацетамида.

Методика. Эксперимент реализован на 72 половозрелых крысах линии Wistar, средняя масса которых составила 234,9±5 г. После моделирования метаболических нарушений путем применения высокожировой нагрузки в течение 8 недель и последующего введения дексаметазона на протяжении 13 дней следовал этап фармакологической коррекции. В течение 14 дней применялись производные альфа-цианотиоацетамида в дозировке 1 мг/кг массы тела животных. После каждого этапа эксперимента при выводе животных производился забор крови для последующего определения концентрации глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, АЛТ, АСТ, общего билирубина.

Результаты. Развитие метаболических нарушений отражалось на биохимических показателях крови животных следующим образом: возрастание уровней глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, АЛТ, АСТ, общего билирубина. Применение в качестве фармакологической коррекции новых производных альфа-цианотиоацетамида привело к снижению гликемии, липидов, печеночных маркеров крови.

Заключение. Установлено, что новые производные альфа-цианотиоацетамида являются перспективными в аспекте фармакологической коррекции нарушений углеводного и липидного обмена, что требует проведения их дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: метаболические нарушения, алиментарное ожирение, высокожировое питание, стероидный диабет, гипергликемия, дислипидемия, новые производные альфа-цианотиоацетамида

INFLUENCE OF NEW ALFA-CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES ON BIOCHEMICAL PARAMETERS IN MODELING METABOLIC DISORDERS**Ketova E.S.¹, Batishcheva G.A.², Bibik E.Yu.³, Krivokolysko S.G.³, Shishkina V.V.⁴, Samoilenko T.V.⁴, Antakova L.N.⁴**¹Clinic of Dermato-Oncology and Cosmetology, 17a, Yulyusa Yanonisa St, 394051, Voronezh, Russia²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10, Studencheskaya St, 394036, Voronezh, Russia³St. Luke Lugansk State Medical University, 1g, 50-letiya Oborony Luganska, 91045, Lugansk, LPR, Russia⁴Research Institute of Experimental Biology and Medicine Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 185a, Moskovskij prospekt, 394066, Voronezh, Russia*Abstract*

Objective. To study the dynamics of biochemical blood parameters in Wistar rats under the influence of alimentary load and glucocorticoid intake, followed by pharmacological correction of metabolic disorders with new alpha-cyanothioacetamide derivatives.

Methods. The experiment was carried out on 72 mature Wistar rats, the average weight of which was $234,9 \pm 5$ g. After modeling metabolic disorders by applying a high-fat load for 8 weeks and subsequent administration of dexamethasone for 13 days, the stage of pharmacological correction followed. For 14 days, alpha-cyanothioacetamide derivatives were used at a dosage of 1 mg/kg of animal body weight. After each stage of the experiment, when the animals were hatched, blood was taken for the subsequent determination of the concentration of glucose, total cholesterol, triglycerides, ALT, AST, total bilirubin.

Results. The development of metabolic disorders was reflected in the biochemical parameters of the blood of animals as follows: an increase in the levels of glucose, total cholesterol, triglycerides, ALT, AST, total bilirubin. The use of new alpha-cyanothioacetamide derivatives as a pharmacological correction led to a decrease in glycemia, lipids, hepatic blood markers.

Conclusions. It was established that new alpha-cyanothioacetamide derivatives are promising in terms of pharmacological correction of carbohydrate and lipid metabolism disorders, which requires their further preclinical studies.

Keywords: metabolic disorders, alimentary obesity, high-fat diet, steroid diabetes, hyperglycemia, dyslipidemia, new alpha-cyanothioacetamide derivatives

Введение

Нарушения углеводного и липидного обмена в настоящее время весьма актуальны в связи с увеличением их распространенности и оказываемыми негативными последствиями [1, 5]. Предиабет и сахарный диабет 2 типа (СД 2) являются глобальной проблемой современного общества. По данным Федерального регистра пациентов с СД, на начало 2021 г. в России общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, составила 4,8 млн. человек. Распространенность дислипидемий неуклонно растет, зачастую сопровождая СД 2, сердечно-сосудистые заболевания, приводя к развитию осложнений, ухудшению качества жизни [1, 5].

Пандемия новой коронавирусной инфекции, начавшаяся в 2019 году, привела к более широкому применению глюкокортикоидов, а наряду с этим и к побочным эффектам, развивающимся в период инфекции и в постковидный период [1]. Наряду с выраженным противовоспалительным эффектом прием глюкокортикоидов ассоциирован с нарушениями углеводного и липидного обмена [6].

В настоящее время применяемые в клинической практике препараты для коррекции метаболических нарушений (сахароснижающие, гиполипидемические средства) не могут покрыть весь патогенетический спектр нарушений, а также вызывают ряд нежелательных реакций [1, 5]. Актуальным является поиск новых эффективных лекарственных средств с минимальным спектром побочных эффектов или вовсе их отсутствием. Цианотиоацетамид является легкодоступным и полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии. Одним из главных направлений использования тиоамида является синтез широкого круга *S,N*-гетероциклических соединений, к важнейшим из которых следует отнести 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы [3, 4]. Производные цианотиоацетамида в настоящее время можно считать перспективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с разнообразными фармакодинамическими эффектами, включая гипогликемический, гиполипидемический, гепатопротекторный, болеутоляющий и др., согласно [3, 4, 8, 11].

Производные альфа-цианотиоацетамида, относящиеся к числу привилегированных скаффолдов, обнаруживают большой спектр практически важных свойств, включающих влияние на метаболические процессы, что указано в ряде работ отдельных авторов [3, 8, 11].

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 под руководством д.х.н., профессора Кривоколыско С.Г., используя известные общие подходы по синтезу подобных соединений [7]. Серия предварительных опытов осуществлялась *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, имеющими точки приложения, соответствующие ожиданиям положительного влияния на углеводный и липидный обмен, а также дополнительными, нормализующими метаболические процессы, свойствами [3, 8, 11].

При воздействии на определенные *in silico* протеиновые мишени для соединений 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, восстанавливать β -клетки поджелудочной железы [3, 7, 8, 11]. 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.

Новые производные альфа-цианотиоацетамида с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 являются перспективными в плане исследования в опытах *in vivo* для оценки степени возможного их метаболического влияния на живой организм.

Целью настоящей работы явилась оценка динамики биохимических показателей крови крыс линии Wistar под влиянием алиментарной нагрузки и приема глюкокортикоидов с последующей фармакологической коррекцией метаболических нарушений новыми производными альфа-цианотиоацетамида.

Методика

Все манипуляции с лабораторными животными осуществляли в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP), требованиями ФЗ РФ от 14.05.1993 N 4979-1 «О ветеринарии» (с изменениями от 02.07.2021), директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, используемых в научных целях», ГОСТа №33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТа 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТа 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Эксперимент был проведен в НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (НИИ ЭБМ) на 72 половозрелых крысах линии Wistar. Животные содержались в одинаковых условиях и получали корм и воду в свободном доступе. Крысы имели среднюю начальную массу 234,9 \pm 5 г.

Дизайн эксперимента был представлен в несколько этапов. Изначально крысы были разделены на 9 групп по 8 животных в каждой. Адаптационный период у всех животных прошел ровно. Крысы интактной группы получали стандартный суточный рацион – гранулированный комбикорм общей калорийностью 270 ккал/100г (20% белков, 70% углеводов, 10% жиров) и воду. Далее следовали 3 контрольные группы. У животных контрольной группы №1 было моделировано 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 моделирован 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. Далее следовали сравнительные и опытные группы. Всем животным этих групп моделировали метаболические нарушения, составляющие алиментарное ожирение и стероидный диабет. Следующим этапом проводилась фармакокоррекция вызванных метаболических нарушений в течение 14 дней. В группе сравнения №1 для коррекции использовался метформин из расчета 300 мг/кг массы тела, вводимый перорально, в группе сравнения №2 – вилдаглиптин в дозировке 8 мг/кг массы тела животных пероральным путем. Фармакокоррекция в опытных группах осуществлялась производными альфа-цианотиоацетамида, которые *in silico* показали свое положительное влияние на метаболические процессы. 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.

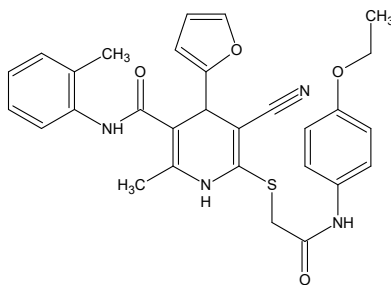


Рис. 1. Соединение с лабораторным шифром AZ-383

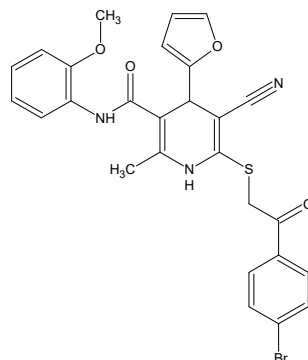


Рис. 2. Соединение с лабораторным шифром AZ-257

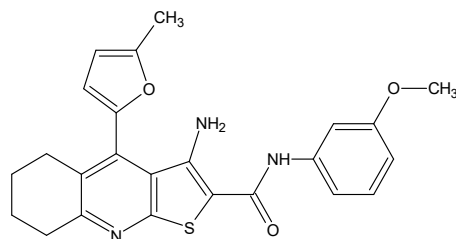


Рис. 3. Соединение с лабораторным шифром AZ-020

Вывод животных был поэтапным согласно дизайну эксперимента. При выводе крыс из эксперимента путем передозировки ингаляционным наркозом Изофлуран, с помощью ветеринарной наркозной станции с испарителем ТЕС-3, осуществлялся забор крови для дальнейшего биохимического анализа. Исследованию подлежали следующие показатели: АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, общий холестерин, триглицериды.

Активность аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) сыворотки крови является чувствительным индикатором повреждения клеток печени, вызванного лекарственными препаратами и гепатотоксичными веществами. Общий билирубин является маркером преждевременного разрушения эритроцитов, повреждения печеночных клеток, нарушения оттока желчи по желчевыводящим путям. Глюкоза – основной показатель углеводного обмена, позволяющий диагностировать СД и предиабет. Триглицериды – главный источник энергии для клеток. Избыток калорий, поступающих в организм, откладывается в жировых клетках в виде триглицеридов. Общий холестерин необходим организму для нормального функционирования клеток, переваривания пищи, создания многих гормонов. Однако, повышение его содержания приводит к неблагоприятным последствиям.

Статистическая обработка полученных результатов эксперимента проводилась по известным методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость, с применением программного пакета Microsoft Excel XP. При обработке экспериментальных данных определялись средние арифметические (аср) значения показателей биохимического анализа крови животных: АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, общий холестерин, триглицериды.

Определение достоверности различий сравниваемых вариантов каждой группы животных производилось на основе t-критерия Стьюдента (на основе онлайн-ресурса <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html>) при критическом значении t-критерия Стьюдента, равном 2,101 и уровне значимости $\alpha = 0,05$. Статистически достоверными считали отличия между группами при $p < 0,05$ при сравнении с показателями в интактной группе.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные биохимические показатели крови подопытных животных при алиментарной нагрузке, моделировании стероидного диабета, сочетанном последовательном действии этих факторов, а также результаты эффективности фармакологической коррекции метаболических нарушений представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты средних значений биохимического анализа крови подопытных животных по окончании моделирования всех этапов эксперимента и коррекции метаболических нарушений

Показатель	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
Интактная группа	59,53 ±8,2	146,51 ±16,84	10,88 ±1,0	7,9 ±0,7	1,3 ±0,2	0,7 ±0,3
Контрольная группа №1	71,40 ±8,9	174,26 ±11,22	16,76 ±2,4*	8,9 ±0,7	1,6 ±0,2	1,0 ±0,1
Контрольная группа №2	102,30 ±15,30*	210,17 ±9,9*	28,27 ±3,1*	11,63 ±0,9*	1,9 ±0,3*	2,0 ±0,7*
Контрольная группа №3	105,29 ±9,9*	192,65 ±9,0*	23,72 ±3,5*	11,44 ±1,1*	2,0 ±0,2*	1,9 ±0,4*
Группа сравнения №1	57,49 ±6,6	181,67 ±10,90*	10,70 ±1,1	7,3 ±0,5	1,6 ±0,2	0,9 ±0,2
Группа сравнения №2	53,23 ±6,4	156,23 ±8,5	11,93 ±1,5	7,9 ±0,4	1,6 ±0,2	0,6 ±0,2
Опытная группа №1	56,78 ±6,6	155,87 ±14,53	11,92 ±0,7	7,9 ±0,4	1,4 ±0,1	0,7 ±0,2
Опытная группа №2	55,85 ±5,8	145,33 ±12,67	12,54 ±1,1	8,6 ±0,6	1,2 ±0,1	0,7 ±0,2
Опытная группа №3	53,87 ±5,1	138,21 ±13,30	12,34 ±0,8	8,3 ±0,5	1,5 ±0,2	0,8 ±0,3

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с интактной группой

Под воздействием алиментарной нагрузки, моделированной высокожировым питанием в течение 8 недель, происходит увеличение уровня аминотрансфераз: АЛТ на 20%, АСТ на 19% относительно уровня, наблюдаемого в интактной группе. Содержание общего билирубина в крови возросло на 54%. Алиментарная высокожировая нагрузка привела к нарушению углеводного и липидного обмена. Уровень глюкозы относительно интактной группы увеличился на 13%, общего холестерина на 23%, триглицеридов на 43%. Полученные данные свидетельствуют о развитии метаболических нарушений на фоне алиментарной нагрузки, а также косвенно о повреждении гепатоцитов в результате длительного высокожирового питания.

Экспериментальное моделирование дексаметазонового диабета привело к развитию сахарного диабета, дислипидемии, повреждающему действию на гепатоциты. Увеличение АЛТ в крови крыс этой группы относительно интактной группы произошло на 72%, АСТ – на 44%, общего билирубина – на 160%, глюкозы – на 47%, общего холестерина – на 46%, триглицеридов – на 185%. Сочетанное последовательное моделирование алиментарного ожирения и стероидного диабета также отражается нарушениями углеводного и липидного обмена, гепатотоксическим действием. Так, возрастание аминотрансфераз: АЛТ и АСТ происходит на 77% и 31% соответственно. Уровень общего билирубина увеличился на 118%, глюкозы – на 45%, общего холестерина – на 54%, триглицеридов – на 171%.

Таким образом, можно сделать заключение, что моделирование дексаметазонового диабета и сочетанное последовательное воздействие алиментарной и стероидной нагрузки на крыс линии Wistar, приводит к развитию сахарного диабета, дислипидемии, гепатотоксического воздействия на печень.

Дальнейшая фармакологическая коррекция, следовавшая за периодом моделирования метаболических нарушений, привела к снижению исследуемых лабораторных показателей. Динамика нормализации показателей под влиянием препаратов была различной. Уровень АЛТ во всех группах сравнения и опытных группах достиг показателей, регистрируемых у интактных животных. АСТ под воздействием вилдаглиптина, а также новых производных альфа-цианотиоацетамида достиг целевых показателей, в то время как при лечении метформином имел тенденцию к снижению, но сохранялся на уровне, превышающем показатели у интактных крыс, на 24%. Наилучшую динамику по нормализации уровня общего билирубина проявили метформин, вилдаглиптин и новое гетероциклическое соединение с лабораторным шифром AZ-383. В опытных группах, где для лечения метаболических нарушений применялись соединения с лабораторными шифрами AZ-257 и AZ-020, уровень общего билирубина имел стойкую тенденцию к снижению, однако не достиг целевых интактных значений. Гипергликемия, моделированная сочетанием алиментарной и гормональной нагрузки, также подвергалась снижению. Наиболее выраженный гипогликемический эффект оказали метформин, вилдаглиптин и соединения с лабораторным шифром AZ-383. Под влиянием новых производных альфа-цианотиоацетамида происходило снижение уровней общего холестерина и триглицеридов до целевых интактных значений, что демонстрирует гиполипидемическую активность новых соединений с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257 и AZ-020.

Заключение

Таким образом, суммируя полученные экспериментальные данные можно сделать заключение о том, что все исследуемые новые производные альфа-цианотиоацетамида обладают фармакологической активностью. На протяжении этапа фармакологической коррекции, который составил 2 недели, наблюдалась положительная динамика метаболических процессов, что проявлялось гипогликемической, гиполипидемической и гепатопротекторной активностью. На этапе лечения, максимально выраженное гипогликемическое действие проявило соединение с лабораторным шифром AZ-383, в группе его применения значение глюкозы достигло уровня, определяемого у интактных животных. Менее выражено, но все же достаточно активно гипогликемические процессы протекали в группах животных, получавших новые производные цианотиоацетамида с шифрами AZ-257 и AZ-020. У всех изучаемых производных альфа-цианотиоацетамида была выявлена гепатопротекторная активность, которая проявлялась снижением уровней АЛТ, АСТ, общего билирубина под воздействием соединений с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257 и AZ-020. Кроме того, новые соединения обладают положительным влиянием на обмен липидов, что проявляется гиполипидемическим действием в отношении общего холестерина и триглицеридов, уровень которых достиг целевых значений.

Обсуждая полученные результаты в свете перспектив дальнейших исследований и практических рекомендаций, важно отметить, что проявления метаболического синдрома и сахарного диабета всегда носят комбинированный характер. И хотя их развитие зависит от многих взаимодополняемых друг друга факторов, можно выделить основные два всегда встречающихся вместе. Речь идет об инсулинорезистентности и нарушении секреции инсулина. В связи с этим, гипогликемическая терапия должна устранять последствия гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии.

В настоящее время имеет место взаимодействие пандемий инфекционного и неинфекционного происхождения. К пандемиям неинфекционной природы можно отнести сахарный диабет, а также многочисленные нозологические формы сердечно-сосудистых заболеваний и абдоминальное ожирение. Среди инфекционных пандемий можно выделить периодически возникающие вирусные заболевания, возникающие в масштабе всего мира. Не стала исключением и новая коронавирусная инфекция COVID-19. Известно, что инфекционные заболевания протекают тяжелее на фоне хронических вышеперечисленных заболеваний. Так, у больных, умерших от осложнений коронавирусной инфекции, при патологоанатомическом вскрытии были выявлены различные повреждения и инфильтрация воспалительными клетками различных органов и систем, среди которых миокард, печень, головной мозг, почки, а также в ряде случаев выявлен очаговый панкреатит [9]. Гипергликемия, как таковая, связана с ухудшением прогноза COVID-19, и является независимым предиктором тяжелого течения заболевания [12]. Причиной повышения уровня глюкозы в крови может служить непосредственный цитотоксический эффект SARSCoV-2 на β -клетки поджелудочной железы, гепатоциты и миоциты [13], а также, применение для подавления гипервоспалительной реакции лекарственных средств из группы глюкокортикоидов, в частности дексаметазона.

В последние годы нами получены данные о наличии гепатопротекторной активности отдельных производных цианотиоацетамида на моделях медикаментозных и токсических гепатитов [2]. Кроме того, Д.А. Тильченко с соавт. показали, что биохимические показатели анализа крови трехмесячных животных показали максимальный уровень снижения глюкозы крови именно на модели дексаметазонового диабета (4,85 ммоль/л) после применения экспериментального соединения под лабораторным шифром CV-150, являющимся производным частично гидрированных пиридинов из ряда дериватов цианотиоацетамида [10].

Результаты, полученные в ходе эксперимента, подчеркивают перспективность проведения следующих этапов исследования. Все изученные соединения обладают гипогликемической, гиполипидемической и гепатопротекторной активностью. Однако, особого внимания в качестве фармакокорректора углеводного обмена заслуживает производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром AZ-383, которое обладает более выраженным гипогликемическим эффектом.

Литература (references)

1. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы // Артериальная гипертензия. – 2020. – №26 (3). – С. 304-311. [Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. *Arterial'naya gipertenziya*. Arterial hypertension. – 2020. – №26 (3). – P. 304-311. (in Russian)]
2. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А. Изучение влияния частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с острым тетрациклиновым гепатитом // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – №2 (70). – С. - 42-46. [Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Frolov K.A. *Vestnik VolgGMU*. Vestnik VolgGMU. – 2019. – №2 (70). – P. - 42-46. (in Russian)]
3. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Батищева Г.А. и др. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – №1 (29). – С. 77-95. [Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Batishcheva G.A. i dr. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2022. – № 1 (29). – P. 77-95. (in Russian)]
4. Бибик И.В., Корокин М.В., Кривоколыско С.Г. и др. Определение острой пероральной токсичности тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – 2019. – №4. – С. 96-103. [Bibik I.V., Korokin M.V., Krivokolysko S.G. i dr. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i zdorov'e»*. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and Health". – 2019. – №4. – P. 96-103. (in Russian)]
5. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В. и др. Гиполипидемическая терапия при недостаточной эффективности или непереносимости статинов (обзор литературы) // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т.5, №4. – С. 29-39. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Rakitskaya I.V. i dr. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii*. Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery. – 2020. – Т.5, №4. – P. 29-39. (in Russian)]
6. Кобылянский В.И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ // Проблемы эндокринологии, научно-практический рецензируемый журнал. – 2021. – №67 (2). – С. 93–101. [Kobylyanskij V.I. *Problemy endokrinologii, nauchno-prakticheskij recenziruemyj zhurnal*. Problems of endocrinology, scientific and practical peer-reviewed journal. – 2021. – №67 (2). – P. 93-101. (in Russian)]
7. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю. и др. Синтез, строение и анальгетическая активность этиловых эфиров 4-({4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил} карбоксамида) бензойной кислоты // Журнал общей химии. – 2022. – № 1 (92). – С. 72-91. [Krivokolysko D.S., Docenko V.V., Bibik E.YU. i dr. *Zhurnal obshchej himii*. Journal of General Chemistry. – 2022. – № 1 (92). – P. 72-91. (in Russian)]
8. Кривоколыско Д.С., Бибик Е.Ю., Фролов К.А. и др. Морфологические изменения печени на фоне приема НПВС и новых производных 1,4-дигидропиридинов с анальгетической активностью // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2021. – Т.19, № 4. – С. 19-32. [Krivokolysko D.S., Bibik E.YU., Frolov K.A. i dr. *Morfologicheskij al'manah imeni V. G. Koveshnikova*. Morphological almanac named after V. G. Koveshnikov. – 2021. – Т.19, № 4. – P. 19-32. (in Russian)]
9. Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – №14 (2). – С. 71–77. [Moshkhoeva L.S., Barinov A.N. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2022. – №14 (2). – P. 71–77. (in Russian)]
10. Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Фролов К.А. Сравнительная характеристика влияния нового производного пиридина на течение сахарного диабета в четырех экспериментальных моделях // Международный

- научно-исследовательский журнал. – 2022. – №9 – С.123. [Tilchenko D.A., Bibik E.Yu., Frolov K.A. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. International research journal. – 2022. – №9 – С.123. (in Russian)]
11. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules // *Bioinformatics*. – 2013. – №29 (23). – P. 3073-3079.
 12. Maiese A., Manetti A.C., Russa R. La et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review // *Forensic Science Medicine and Pathology*. – 2021. – V.17, №2. – P. 279-296.
 13. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L. et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? // *Diabetes Care*. – 2020. – V.43, №7. – P. 1408-1415.

Информация об авторах

Кетова Елена Сергеевна – врач-эндокринолог ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии». E-mail: ketova_elena@mail.ru

Батищева Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: bat13@mail.ru

Бибик Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: helen_bibik@mail.ru

Кривоколыско Сергей Геннадиевич – доктор химических наук, профессор, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, научный руководитель научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» ФГБОУ ВО «Луганский университет им. Владимира Даля». E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Шишкина Виктория Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, директор НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: 4128069@gmail.ru

Самойленко Татьяна Валерьевна – научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальных биологических моделей НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «ВГМУ им.Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: antailkka@mail.ru

Антакова Любовь Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией постгеномных исследований НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: tsvn@bk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.05.2023

Принята к печати 15.06.2023