

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДОНОВ И ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ $\alpha$ -ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

© Бибик И.В.<sup>1</sup>, Корокин М.В.<sup>2</sup>, Кривоколыско С.Г.<sup>1,3</sup>, Бибик Е.Ю.<sup>1</sup>, Фролов К.А.<sup>1,3</sup>, Доценко В.В.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки (ЛГМУ им. Св. Луки)

91045, г. Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска, 1г

<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, 85

<sup>3</sup> Научно-исследовательская лаборатория «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля (НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. В. Даля)

91034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 7

<sup>4</sup> Кубанский государственный университет (КубГУ)

Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149

Актуальность данного исследования связана с большим количеством побочных эффектов, вызываемых применением нестероидных противовоспалительных средств. Ранее в наших работах освещалась противовоспалительная, жаропонижающая и анальгетическая биологическая активность тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида.

**Цель исследования** – определение острой пероральной токсичности *in vivo* новых производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида, с лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 и OC05184.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test № 423:2001, IDT) на 63 белых лабораторных крысах-самках массой 180-220 г в осенний период в сертифицированной фармакологической лаборатории.

**Результаты.** Введение максимальной (2000 мг/кг) дозировки производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолина пяти опытных образцов под лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 характеризовалось нулевой летальностью. Видимых признаков нейротоксичности, ulcerогенности, гепатотоксичности нами не было обнаружено. Соединение с лабораторным шифром OC05184 после внутрижелудочного введения в дозе 2000 мг/кг привело к гибели всех крыс в группе в течение первых 12 часов, однако введение образца OC05184 в дозировке 300 мг/кг не привело к гибели животных на протяжении 2 недель. Более того, никаких признаков токсичности с первых минут внутрижелудочного введения в этой дозировке нами не было зарегистрировано.

**Заключение.** Пять исследуемых производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов с шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036 и CV125 относятся к малотоксичным соединениям (5 класс токсичности). Соединение с лабораторным шифром OC 05184 относится к 4 классу токсичности.

**Ключевые слова:** тетрагидропиридоны; гексагидрохинолины; производные  $\alpha$ -цианотиоацетамида; острая пероральная токсичность.

**Бибик Игорь Валерьевич** – врач-стоматолог-интерн, старший лаборант кафедры терапевтической и детской стоматологии, ЛГМУ им. Св. Луки, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0003-4053-1431. E-mail: [igor1bybyk@gmail.com](mailto:igor1bybyk@gmail.com) (автор, ответственный за переписку)

**Корокин Михаил Викторович** – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-5402-0697. E-mail: [MKorokin@mail.ru](mailto:MKorokin@mail.ru)

**Кривоколыско Сергей Геннадиевич** – д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ЛГМУ им. Св. Луки, г. Луганск; науч. руководитель, НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. В. Даля, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0001-9879-9217. E-mail: [ksg-group-lugansk@mail.ru](mailto:ksg-group-lugansk@mail.ru)

**Бибик Елена Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, ЛГМУ им. Св. Луки, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0002-2622-186X. E-mail: [helen\\_bibik@mail.ru](mailto:helen_bibik@mail.ru)

**Фролов Константин Александрович** – канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, ЛГМУ им. Св. Луки, г. Луганск; гл. инженер, НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. В. Даля, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0002-8045-7582. E-mail: [ka.frolov@inbox.ru](mailto:ka.frolov@inbox.ru)

**Доценко Виктор Викторович** – д-р хим. наук, профессор кафедры органической химии и технологий, КубГУ, г. Краснодар; вед. науч. сотрудник, НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. В. Даля, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0002-6757-0919. E-mail: [vic-tor.dotsenko@bigmir.net](mailto:vic-tor.dotsenko@bigmir.net)

В настоящее время НПВС широко применяются при различных патологических состояниях, причем нередко бесконтрольно, в качестве

жаропонижающих и обезболивающих средств. В литературе представлено достаточное количество данных о побочных эффектах терапии

НПВС, основным из которых является токсическое влияние на ЖКТ [2, 7, 14, 21]. Данная группа лекарственных средств характеризуется многообразием и многочисленностью побочных эффектов. Среди последних чаще всего определяются явления эрозивно-язвенного поражения пищеварительного тракта, они обнаруживаются у 60-70% лиц, принимающих НПВС при проведении эндоскопического исследования [6, 8, 20]. Также, у 30-40% пациентов, получающих в качестве лечения НПВС, отмечаются диспептические расстройства, у 10-20% больных – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а кровотечения и перфорации встречаются в 2-5% случаев. Явление НПВС-индуцированной гастродуоденопатии лишь отчасти связано с локальным влиянием НПВС (по своей химической структуре большинство из данных препаратов являются органическими кислотами) на слизистую оболочку пищеварительного тракта. А основным причинным фактором возникновения данного явления является ингибирование изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. В этой связи возникновение такого побочного эффекта, как гастротоксичность, может иметь место при любом пути введения НПВС и локализоваться в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе [23, 21].

В клинической практике у пациентов, принимающих НПВС, отмечается поражение не только верхних отделов ЖКТ, но и кишечника в целом. Так, НПВС-индуцированная энтеропатия проявляется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (которые приводят к гипоальбуминемии и железодефицитной анемии), нарушением основополагающих процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждениями с развитием эрозий, язв и жизнеугрожающих осложнений: кровотечений, перфораций, нарушений кишечной проходимости, появлений циркулярных структур [6, 7]. В 47% случаев у пациентов с диагнозом ревматоидный артрит, принимающих в качестве лечения НПВС, определяются изъязвления в процессе проведения исследований тощей и подвздошной кишок. Данные иностранных исследований (США), основанные на ретроспективном анализе, связывают до 4% всех резекций тонкой кишки с осложнениями в результате НПВС-терапии. В 16-88% случаев при исследовании методами капсульной и двухбаллонной энтероскопии у пациентов, принимавших НПВС, выявляются поражения слизистой кишечника [20, 22, 23].

Нельзя не обратить внимания на побочный эффект, масштабы которого стали очевидными в

обозримо недавний временной промежуток – это НПВС-индуцированная нефротоксичность [2, 11]. Существуют данные о том, что в 24% случаев у пациентов с суставным синдромом, систематически принимающих в качестве фармакотерапии НПВС, наблюдается повышенный уровень креатинина, а рентгенологические признаки папиллярного некроза почек встречаются у 12% больных [7, 13]. В процессе проведения посмертного исследования страдающих ревматоидным артритом пациентов, которые получали НПВС-терапию, признаки папиллярного некроза почек обнаруживаются в 18-57% случаев. Безусловно, необходимо принять во внимание тот факт, что при ревматоидном артрите увеличивается уязвимость почек для НПВС во многом за счет аутоиммунного поражения, а также повышается риск возникновения НПВС-индуцированной нефропатии у лиц старческой возрастной группы [14, 17]. Также есть данные о существовании вероятности возрастания, при регулярном приеме НПВС, хронической почечной недостаточности в два раза, в то время как отмена НПВС предрасполагает к процессам восстановления функциональных способностей почек [12, 20].

Применение селективных НПВС может повлечь за собой осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. На современном этапе развития медицинской науки бытует несколько теорий, объясняющих возникновение осложнений со стороны данной системы. Основная – теория Фиджеральда, она связана с физиологическим равновесием антитромботического агента (простагличина) и протромботического агента (тромбоксана). Синтез тромбоксана осуществляется тромбоцитами, которые содержат только ЦОГ-1. Синтез же простагличина, как антитромботического агента, происходит в эндотелии. При применении ЦОГ-2-селективных НПВС синтез простагличина снижается, а тромбоксана – нет (ввиду того что ЦОГ-1 тромбоцитов остается интактной пропорционально степени селективности препарата). В конечном счете нарушается данное динамическое равновесие в сторону преобладания свертывающей системы крови. Следующая рассматриваемая теория посвящена нестабильности атеросклеротической бляшки. Она объясняет риски развития эмболических осложнений при применении НПВС. Таким НПВС, как эторикоксиб и рофекоксиб, присуща способность стимулировать окисление липидов, что способно дестабилизировать атеросклеротическую бляшку. Данные явления проявляются омылением ее наполняющего холестерина и, как следствие, увеличением размеров, вплоть до разрыва крышки, с последующим тромбозом самой бляшки и вторичной эмболией [13, 14, 22].

В своем обзоре от 2005 г. Европейский комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) пришел к выводу, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 как целого класса препаратов сопряжено с повышенным риском развития тромботических сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт и инсульт) [12, 24].

Кроме этого, существуют данные о возникновении, в результате фармакотерапии НПВС поражений центральной нервной системы, токсических гепатитов, аллергических реакций [21-23].

Учитывая обширную группу разноплановых побочных эффектов, оказывающих свое влияние на многие системы организма человека и во многом влияющих на полноценность человеческой жизни, в настоящее время диктуется острая необходимость поиска новых потенциальных НПВС с достаточным уровнем эффективности и высоким профилем безопасности.

В ранее проведенных исследованиях нами были обнаружены выраженные антипиретиче-

ские, противовоспалительные и анальгетические свойства отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида [1], ввиду чего определение острой пероральной токсичности соединений представляется необходимым.

Целью нашего исследования является определение острой пероральной токсичности *in vivo* производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида, с лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 и OC05184.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были отобраны ранее не исследованные тетрагидропиридоны под лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, а также гексагидрохинолины CV125 и OC05184, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля по описанным методикам [4, 5], химические формулы которых приведены ниже на рис. 1.

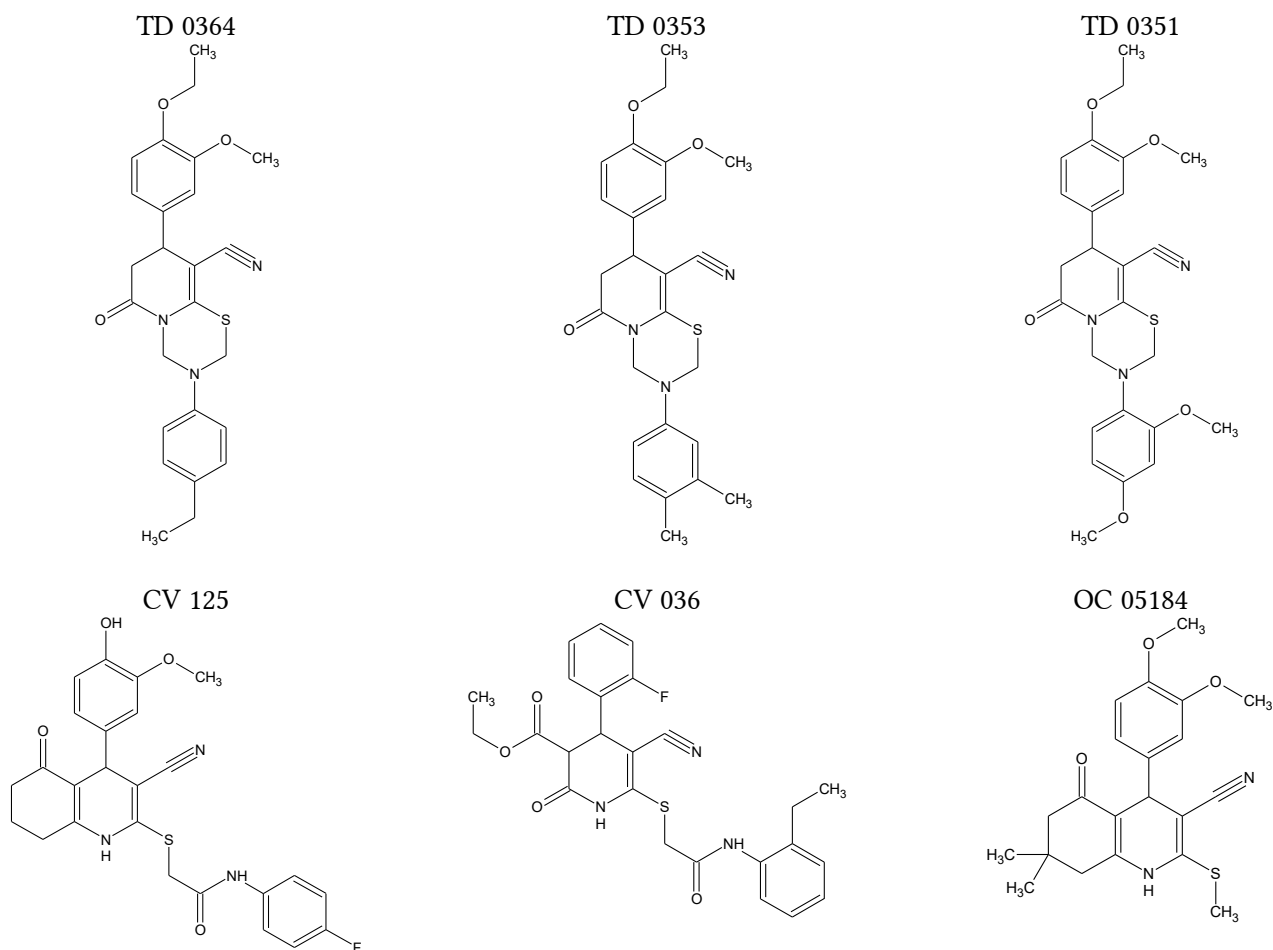


Рис. 1. Формулы соединений отобранных для исследования.

Fig. 1. Formulas of compounds selected for study.

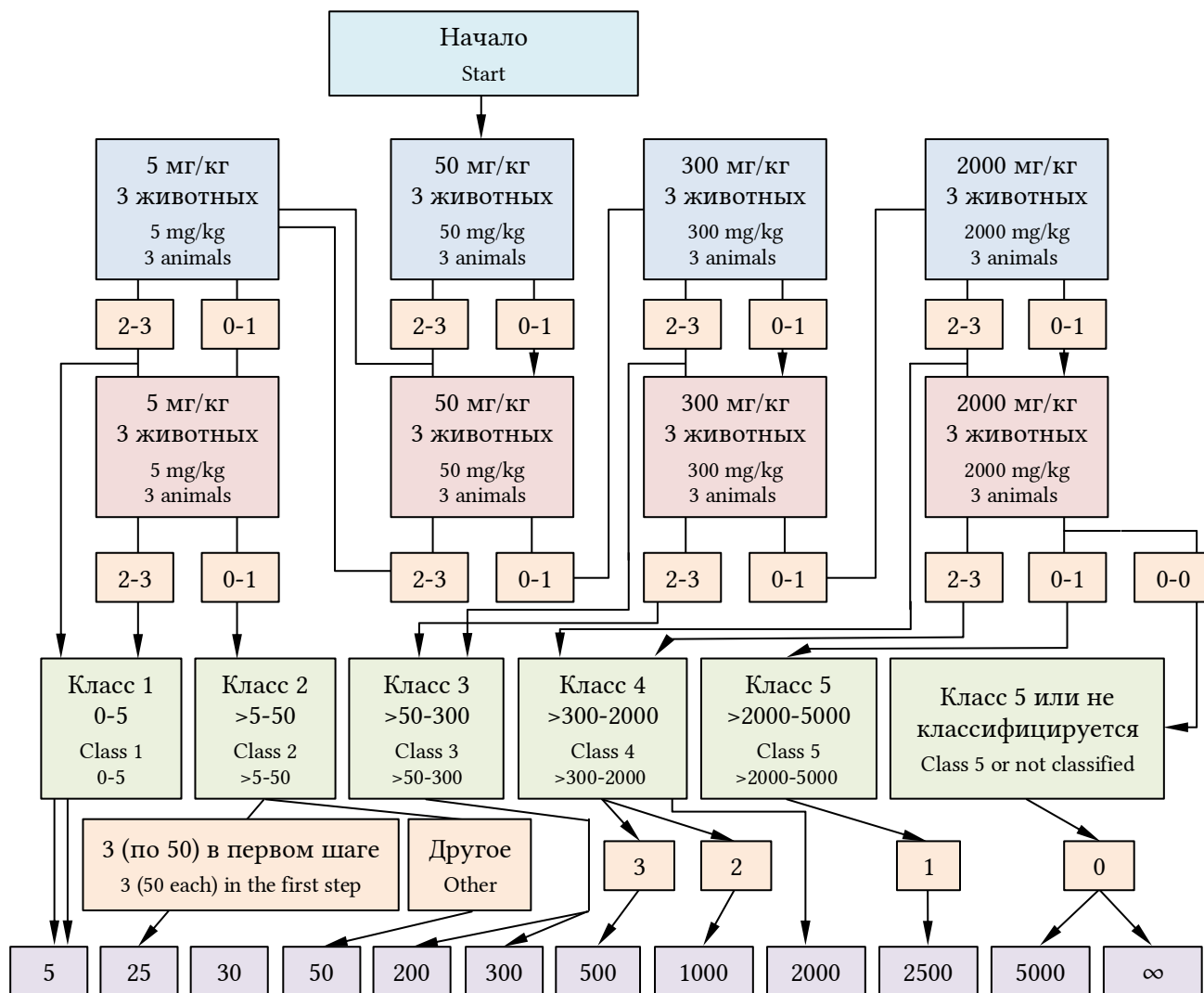


Рис. 2. Схема введения исследуемых соединений начиная с дозировки 50 мг/кг.

Fig. 2. Scheme for administration of test compounds starting with a dosage of 50 mg/kg.

Определение острой пероральной токсичности проводили на 63 белых лабораторных крысах-самках массой 180-220 г в осенний период в фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Исследование проводилось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test № 423:2001, IDT) по схеме на рис. 2 [2].

До начала исследования на протяжении 5 дней осуществлялся ежедневный осмотр внешнего состояния животных. Животные были отобраны случайным образом. Крысы были распределены на контрольную группу и 6 опытных, по количеству исследуемых вновь синтезированных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов. Исследуемые соединения в виде водной суспензии вводились однократно внутрижелудочно из расчета 50, 300, 2000 мг/кг. Минимальную дозировку (5 мг/кг), указанную в Стандарте, не вводили, поскольку в ранее проведенных исследованиях биологиче-

ской активности этих соединений на 245 крысах разного пола, признаков токсичности обнаружено не было. Контрольная группа получала эквивалентное количество дистиллированной воды [1].

При изучении острой пероральной токсичности клиническое наблюдение за каждым животным проводили в течение первых суток после введения препарата, ежедневно в течение последующих 14 дней. Фиксировали и отражали в первичной документации общее состояние животных: особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, состояние шерстяного покрова, органов чувств, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи.

Данные, характеризующие токсичность производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов в острых опытах на лабораторных крысах (внутрижелудочно)

Data characterizing the toxicity of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline derivatives in acute experiments on laboratory rats (intragastrically)

Группа животных Group of animals	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	Число животных Number of animals			Летальность, % Lethality, %
		Общее Total	Погибшие Dead	Выжившие Survived	
Контрольная Control	0	3	0	3	0
TD 0364	50	3	0	3	0
TD 0364	300	3	0	3	0
TD 0364	2000	3	0	3	0
TD 0353	50	3	0	3	0
TD 0353	300	3	0	3	0
TD 0353	2000	3	0	3	0
TD 0351	50	3	0	3	0
TD 0351	300	3	0	3	0
TD 0351	2000	3	0	3	0
CV 125	50	3	0	3	0
CV 125	300	3	0	3	0
CV 125	2000	3	0	3	0
CV 036	50	3	0	3	0
CV 036	300	3	0	3	0
CV 036	2000	3	0	3	0
OC 05184	50	3	0	3	0
OC 05184	300	3	0	3	0
OC 05184	2000	3	3	0	100

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

О токсическом действии препарата судили по общему состоянию животных и их выживаемости. Как видно из приведенных в таблице данных, за 14-дневный период наблюдения после затравки препаратами нами не было зафиксировано ни одного случая гибели крыс ни на одной из указанных дозировок в опытных группах TD0364, TD0353, TD0351, CV036 и CV125. Все животные контрольной и пяти этих опытных групп с первых минут после внутрижелудочного зондирования были активны, у них сохранялся аппетит и потребность в воде.

Даже введение максимальной (2000 мг/кг) дозировки производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолина характеризовалось нулевой летальностью. Видимых признаков нейротоксичности, ulcerогенности, гепатотоксичности нами не было обнаружено. Ввиду отсутствия у лабораторных животных каких-либо нежелательных реакций, увеличение дозировки свыше 2000 мг/кг с целью оценки острой пероральной

токсичности согласно методическим рекомендациям является нецелесообразным.

Соединение с лабораторным шифром ОСО 5184 после внутрижелудочного введения в дозе 2000 мг/кг привело к гибели всех крыс в группе в течение первых 12 часов. На протяжении этого времени животные были заторможены, с 4-го часа находились в боковом положении, не принимали воды и пищи. Введение образца ОСО 5184 в дозировке 300 мг/кг не привело к гибели на протяжении 2 недель. Более того, никаких признаков токсичности с первых минут внутрижелудочного введения в этой дозировке нами не было зарегистрировано.

Выводами проведенного исследования является то, что пять исследуемых производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов с шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036 и CV125 относятся к малотоксичным соединениям (5 класс токсичности,  $LD_{50} \geq 5000$  мг/кг). Соединение с лабораторным шифром ОС 05184 относится к 4 классу токсичности,  $LD_{50} \geq 1000$  мг/кг.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Бибик И.В., Фролов К.А., Бибик Е.Ю. – разработка концепции и дизайна эксперимента; Бибик И.В., Доценко В.В. – анализ и интерпретация данных; Бибик И.В. – непосредственное выполнение экспериментального исследования; Кривоколыско С.Г. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; Корочкин М.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Дизайн эксперимента был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Св. Луки», протокол № 03/19.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение антипиретической активности тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных цианотиоацетамида. *Вятский медицинский вестник*. 2019;4(64):51-55 [Bibik I.V., Bibik E.Yu., Demenko A.V., Frolov K.A., Docenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of antipyretic activity of tetrahydropyridones and hexahydroquinolines, derivatives of A-cyanothioacetamide. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2019;4(64):51-55 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2220-7880-2019-10036
2. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. *Клинические рекомендации*. Под ред. Яхно Н.Н. Москва: ИМА-пресс, 2011. 79 с. [Pain syndrome: pathogenesis, clinic, treatment. *Clinical recommendations*. Yahno N.N., editor. Moscow: IMA-press, 2011. 79 p. (in Russ.)].
3. ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности. 2015. [GOST 32644-2014. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity – method for determining the class of acute toxicity. 2015. (in Russ.)]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200115815>.
4. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,SE,N-содержащих гетероциклов. *Известия академии наук, Серия химическая*. 2019;4(4):691-707 [Dotsenko V.V., Frolov K.A., Khrustaleva A.N., Krivokolysko S.G., Bibik E.Y., Chigorina E.A. New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N-, and SE,N-heterocycles. *Russian chemical bulletin*. 2019;68(4):691-707]. DOI: 10.1007/s11172-019-2476-5.
5. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями. *Успехи химии*. 2018;87(1):1-27 [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaydenko V.G. Cyanothioacetamide is a polyfunctional reagent with great synthetic capabilities. *Uspekhi himii*. 2018;87(1):1-27 (in Russ.)]. DOI: 10.1070/RCR4760.
6. Евсеев М.А. Повреждение кишечной трубки нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, патогенез, возможности профилактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;1:79-87 [Evseev M.A. Anti-inflammatory drug-induced injury to the intestinal tube: clinical value, pathogenesis, possibilities of prevention. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;1:79-87 (in Russ.)].
7. Каратеев А.Е. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2014;7:51-55. [Karateev A.E. Comparative evaluation of the effect of nimesulide on the upper gastrointestinal tract. *Lechashchiy vrach*. 2014;7:51-55 (in Russ.)].
8. Лапина Т.Л. Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных средств. *Лечащий врач*. 2014;4:47 [Lapina T.L. Ways to reduce gastrointestinal risk when prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lechashchiy vrach*. 2014;4:47 (in Russ.)].
9. Магерамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.  $\alpha$ -Цианотиоацетамид. Москва: Техносфера, 2018. 222 с. [Magerramov A.M., Shihaliev N.G., Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G.  $\alpha$ -Cyanothioacetamide. Moscow: Tekhnosfera, 2018. 222 p. (in Russ.)].
10. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные средства. *Consilium medicum*. 2013;15(9):76-80 [Pasechnikov V.D. Mechanisms of protection of the gastric mucosa and NO-releasing non-steroidal anti-inflammatory agents. *Consilium medicum*. 2013;15(9):76-80 (in Russ.)].
11. Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома. *Справочник поликлинического врача*. 2014;3:46-49 [Shavlovskaya O.A. Advantages of NSAIDs, selective COX-2 inhibitors in pain therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014;3:46-49 (in Russ.)].
12. Baumann L. Synthesis and electrochemical oxidation of nitriles of 4-aryl-2-carbamoylmethylthio-5-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2003;39(12):1591-1599. DOI: 10.1023/B:COHC.0000018336.52691.a7.
13. Cappell M.S., Schein J.R. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated

- upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(1):97-124. DOI: 10.1016/s0889-8553(05)70109-6.
14. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S2. DOI: 10.1186/ar4174.
  15. Dyachenko V.D., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. A new method for the synthesis of N-methylmorpholinium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates and their properties. *Russian chemical bulletin.* 1997;46(10):1758-1762.
  16. Dyachenko V.D., Mitroshin A.E., Litvinov V.P. Synthesis and properties of 6-oxo-3,5-dicyano-1,4,5,6-tetrahydrospiro-(4'-R-cyclohexane-1',4-pyridine)-2-thiols and -selenols. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 1996;32(9):1058-1065.
  17. García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001;12(5):570-576. DOI: 10.1097/00001648-200109000-00018.
  18. Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Rusanov E.B. Cascade heterocyclization in the synthesis of new sulfur-containing 1,4-dihydropyridines and 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines. *Doklady Chemistry.* 2001;377(4):94-100. DOI: 10.1023/A:1019205013304.
  19. Nesterov V.N. Synthesis, properties, and structures of ammonium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates. *Russian chemical bulletin.* 1997;46(5):990-996.
  20. Rahme E., Joseph L., Kong Sh.X., Watson D.J., LeLorier Ja. Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Aug;52(2):185-192. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2001.00348.x.
  21. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A., Wittes J., Fowler R., Finn P., Anderson W.F., et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1071-1080. DOI: 10.1056/NEJMoa050405.
  22. Stollberger C., Finsterer J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardio- or cerebrovascular disorders. *Z Kardiol.* 2003;92(9):721-729. DOI: 10.1007/s00392-003-0964-x.
  23. Zhumadilova Z.K., Muzdubayeva Zh.E., Kaskabayeva A.Sh., Poryakov A.N. NSAIDs-gastropathies. *Science and healthcare.* 2014;2:41-42.

Поступила в редакцию 03.12.2019

Подписана в печать 20.12.2019

**Для цитирования:** Бибики И.В., Корокин М.В., Кривокольско С.Г., Бибики Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В. Определение острой пероральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(4):96–103. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/12.

## DETERMINATION OF ACUTE ORAL TOXICITY OF TETRAHYDROPYRIDONE AND HEXA-HYDROQUINOLINE INDIVIDUAL DERIVATIVES, DERIVATIVES OF $\alpha$ -CYANOTHIOACETAMIDE

© Bibik I.V.<sup>1</sup>, Korokin M.V.<sup>2</sup>, Krivokolysko S.G.<sup>1,3</sup>, Bibik E.Yu.<sup>1</sup>, Frolov K.A.<sup>1,3</sup>, Dotsenko V.V.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> St. Luke Lugansk State Medical University (LSMU)

1G, 50-let Oborony Luganska St., Lugansk, 91045

<sup>2</sup> Belgorod State National Research University (NRU BelsU)

85, Pobedy St., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

<sup>3</sup> “Chemex Lab” of Vladimir Dal Lugansk National University (LNU “Chemex Lab”)

20A, bld. 7; Molodezhny Sq., Lugansk, 91034

<sup>4</sup> Kuban State University (KSU)

149, Stavropolskaya St., Krasnodar, 350040, Russian Federation

The relevance of this study is due to the high number of side effects caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Our previous studies consecrated anti-inflammatory, antipyretic and analgesic bioactivity of tetrahydropyridines and hexahydroquinolines, derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide.

**Objective.** The objective was to determine the acute oral toxicity in vivo of new tetrahydropyridine and hexahydroquinoline derivatives, derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide, with laboratory codes TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 and OC05184.

**Materials and methods.** The study was conducted in accordance with the Interstate standard GOST 32644-2014 (OECD, Test No. 423:2001, IDT) on 63 white laboratory female rats weighing 180-220 g in autumn in a certified pharmaceutical laboratory.

**Results.** The introduction of five prototypes of tetrahydropyridine and hexahydroquinoline derivatives in the maximum (2,000 mg/kg) dosage under laboratory codes TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 was characterized by zero mortality. We have discovered no visible signs of neurotoxicity, ulcerogenic properties, and hepatotoxicity. Intragastric administration of the compound OC 05184 in a dose of 2,000 mg/kg caused death of all rats in the group within the first 12 hours;

however, the introduction of the sample OC 05184 in the dosage of 300 mg/kg did not lead to death for 2 weeks. Moreover, there were no signs of toxicity from the first minute of intragastric administration.

**Conclusion.** Five of the investigated tetrahydropyridine and hexahydroquinoline derivatives coded TD0364, TD0353, TD0351, CV036 and CV125 belong to low toxic compounds (5th toxicity grade). The compound with the laboratory code 05184 OC belongs to the 4th toxicity class.

**Keywords:** tetrahydropyridones; hexahydroquinolines; derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide; acute oral toxicity.

**Bibik Igor V.** – Dentist-Intern, Laboratory Assistant of Therapeutic and Pediatric Dentistry Department, LSMU, Lugansk. ORCID iD: 0000-0003-4053-1431. E-mail: [igor1bybyk@gmail.com](mailto:igor1bybyk@gmail.com) (correspondence author)

**Korokin Mikhail V.** – DM, Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelsU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5402-0697. E-mail: [MKorokin@mail.ru](mailto:MKorokin@mail.ru)

**Krivokolysko Sergey G.** – Doctor of Chemistry, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, LSMU, Lugansk; Scientific Advisor, LNU "Chemex Lab", Lugansk. ORCID iD: 0000-0001-9879-9217. E-mail: [ksg-group-lugansk@mail.ru](mailto:ksg-group-lugansk@mail.ru)

**Bibik Elena Yu.** – DM, Professor, Head of Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, LSMU, Lugansk. ORCID iD: 0000-0002-2622-186X. E-mail: [helen\\_bibik@mail.ru](mailto:helen_bibik@mail.ru)

**Frolov Konstantin A.** – PhD in Chemistry, Associate Professor of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, LSMU, Lugansk; Chief Engineer, LNU "Chemex Lab", Lugansk. ORCID iD: 0000-0002-8045-7582. E-mail: [ka.frolov@inbox.ru](mailto:ka.frolov@inbox.ru)

**Dotsenko Viktor V.** – Doctor of Chemistry, Professor of Department of Organic Chemistry and Technology, KSU, Krasnodar, Russian Federation; Leading Researcher, LNU "Chemex Lab", Lugansk. ORCID iD: 0000-0002-6757-0919. E-mail: [victor\\_dotsenko@bigmir.net](mailto:victor_dotsenko@bigmir.net)

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The design of the experiment was reviewed and approved at a meeting of the local ethics committee under

LPR LU "St. Luke Lugansk State Medical University", Lugansk, protocol N 03/19.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

Bibik E.Yu., Frolov K.A. – developing the concept and design of the experiment; Bibik I.V., Dotsenko V.V. – data analysis and interpretation; Bibik I.V. – direct implementation of the experimental study; Krivokolysko S.G. – substantiation for the manuscript or verification of critical intellectual content; Korokin M.V. – final approval for manuscript publication

Received 03.12.2019

Accepted 20.12.2019

**For citation:** Bibik I.V., Korokin M.V., Krivokolysko S.G., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V. Determination of acute oral toxicity of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline individual derivatives, derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):96–103. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/12.