

УДК 615.212.3:547:004
DOI: 10.30914/M32

А. А. Бочева¹, Е. Ю. Бибик¹, С. Г. Кривоколыско^{1,2}

¹Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки,
Российская Федерация, г. Луганск
Луганский государственный университет имени Владимира Даля,
Российская Федерация, г. Луганск

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ И ВИДОВ А. А.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ,
ПРОИЗВОДНЫХ А-ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА**

Аннотация. Современные фармакологические исследования напрямую связаны с анализом дизайна химических соединений, направленных на поиск веществ, обладающих определенным профилем мишень-специфической активности. Молекулярный состав и структурное строение соединений напрямую связано с их биологической активностью, и, для того чтобы определить макромолекулярную биологическую структуру, на которую будет направлен фармакологический эффект, необходима предварительная оценка, возможная при проведении исследований *in silico* с помощью программ виртуального биоскрининга.

Цель работы — прогноз видов фармакологической активности молекул новых соединений и определение возможных мишеней для взаимодействия с помощью открытых цифровых баз данных. Новые частично гидрированные пиридины, производные α-цианотиоацетамида (α-ЦТА), синтезированные на базе НИИ «ХимЭкс» ЛГУ им. В. Даля, были подвергнуты биологическому скринингу с использованием комплекса программ Swiss Target Prediction и Pass Online.

В работе рассматриваются результаты виртуального компьютерного моделирования *in silico* для соединений с лабораторными шифрами **cv-091**, **cv-095**, **cv-099**, **cv-142**, данные образцы являются производными α-цианотиоацетамида (α-ЦТА), который с момента его синтеза показал себя как уникальный полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями.

Ключевые слова: производные цианотиоацетамида; 1,4-дигидропиридины; биологический скрининг; *in silico*; биологическая активность.

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

A. A. Bocheva¹, E. Yu. Bibik¹, S. G. Krivokolysko^{1,2}

¹Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation
²Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk, Russian Federation

**DETERMINATION OF BIOLOGICAL TARGETS AND TYPES
OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY
OF NEW PARTIALLY HYDROGENATED PYRIDINES,
DERIVATIVES A-CYANTHIOACETAMIDE**

ABSTRACT. Modern pharmacological research is directly related to the analysis of the design of chemical compounds aimed at searching for substances with a certain profile of target-specific activity. The molecular composition and structural structure of compounds is directly related to their biological activity and in order to determine the macromolecular biological structure to which the pharmacological effect will be directed, a preliminary assessment is necessary, which is possible when conducting *in silico* studies using virtual bioscreening programs. The aim of the work is to predict the types of pharmacological activity of molecules of new compounds and identify possible targets for interaction using open digital databases. New partially hydrogenated pyridines, derivatives of α-cyanothioacetamide (α-CTA), synthesized on the basis of the HIMEX Research Institute of V. Dahl LSU, were subjected to biological screening using the Swiss Target Prediction and Pass Online software package. The paper considers the results of virtual computer simulation *in silico* for compounds with laboratory ciphers **cv-091**, **cv-095**, **cv-099**, **cv-142**, these samples are derivatives of α-cyanothioacetamide (α-CTA), which since its synthesis has shown itself to be a unique multifunctional reagent with great synthetic capabilities.

KEYWORDS: cyanothioacetamide derivatives; 1,4-dihydropyridines; biological screening; in silico; biological activity.

The work was carried out with the financial support of the Research Institute within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation on the topic: "New heterocyclic derivatives of methylene-active nitriles, thioamides and selenamides: synthesis, properties and biological activity" (code "FREE-2023-0002"), as well as with the financial support of research within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: "Search for new highly effective and safe medicines among previously unknown heterocyclic cyanothioacetamide derivatives of domestic production" (code "ZUNP-2024-0002").

Разработка новых лекарственных средств включает в себя неотъемлемую часть — проведение доклинических испытаний, которые традиционно вмещают в себя опыты, реализуемые на лабораторных животных. Такие опыты позволяют оценить наличие определенных видов фармакологических эффектов, их выраженность. Однако опыты *in vivo* не позволяют заблаговременно предположить то, на какие биологические мишени будет направлен эффект от применения нового соединения без вмешательства в организм животного. Проведение исследований *in silico* — виртуальной оценки с помощью использования различных программ, в частности комплекса Swiss Target Prediction и Pass Online, позволяют изучить особенности молекулярного состава и структурного строения соединения и предположить наличия тех или иных фармакологических эффектов.

Одним из векторов современных фармакологических исследований является поиск новых высокоактивных и безопасных средств, действие которых будет направленно на купирование болевого синдрома, являющегося сопутствующим симптомом многих патологических состояний. Практически половина населения нашей планеты ежедневно сталкиваются с острой, а также хронической, в том числе рецидивирующей болью [1]. Данный симптом сопровождается практически 70 % всех известных заболеваний [2].

Полученные на основе α -ЦТА гетероциклы часто являются структурными фрагментами природных молекул, среди них найдено большое количество биологически активных соединений. Проведенные ранее исследования относительно значительного количества производных α -цианотиоацетида, подтверждают их полифункциональность и биологическую активность [3; 4].

Цель работы — исследование фармакологической активности молекул новых соединений производных α -ЦТА с лабораторными шифрами cv-091, cv-095, cv-099, cv-142 и определение возможных мишеней для взаимодействия с помощью открытых цифровых баз данных.

Материалы и методы. При проведении исследования отобраны 4 образца, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им В. Даля (зав. — д-р хим. наук, проф. С. Г. Кривоколыско) соединения с лабораторными шифрами cv-091, cv-095, cv-099, cv-142, потенциально обладающие

анальгетической активностью. Исследование реализовано с использованием комплекса программ Swiss Target Prediction и Pass Online, которые позволяют оценить наиболее вероятные макромолекулярные мишени потенциально активной субстанции. Прогнозирование осуществляется с помощью сочетания 2D и 3D сходства с уже известными активными веществами.

Результаты и их обсуждение. При проведении виртуального исследования *in silico* для новых частично гидрированных пиридинов, производных α -ЦТА, определено, что соединения с лабораторными шифрами **cv-091, cv-095, cv-099, cv-142** обладают потенциально широким спектром действия, что подтверждается обширным количеством предполагаемо ингибируемых макромолекулярных структур.

Исследуемые соединения ингибируют фосфодиэстеразу 10A (PDE10A) и могут обладать одновременно антипсихотическим и противопаркинсоническим действием, учитывая возможность одновременного действия как активаторов (агонистов) D1R, так и блокаторов (антагонистов) D2R.

Все образцы воздействуют на группу тирозинновых протеинкиназ (SRC, JAK2, JAK3, FYN, SYK, LCK, TEK). Ингибиторы тирозинкиназ в настоящее время активно используются для прицельной, таргетной терапии опухолевых заболеваний.

Соединение с лабораторным шифром **cv-099** воздействует на липопротеин-ассоциированную фосфолипазу A2 (PLA2G7), что позволяет предположить о возможном ингибировании внутрисосудистого воспаления и подавлении развития атеросклероза.

Потенциальной мишенью для исследуемых соединений также является арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5), участвующая в регуляции процессов воспаления, возникновения аллергических, иммунных реакций.

Соединения **cv-091, cv-095, cv-099, cv-142** воздействуют на фермент циклооксигеназу-2 (PTGS2), что позволяет также обеспечить облегчение симптомов воспаления и боли.

Определено, что с высокой долей вероятности исследуемые образцы могут ингибировать типичные ноцицепторы, такие как брадикинин (BDKRB1) — соединения с лабораторными шифрами **cv-099, cv-095, cv-142**; серотонин (HTR6, HTR2A, HTR7) — соединения **cv-091, cv-095, cv-099**. Также образцы

cv-091, cv-095, cv-142 воздействуют на каннабионидные рецепторы (CNR1, CNR2), что позволяет предполагать о наличии обезболивающего, противовоспалительного, противорвотного, антидепрессантного фармакологического эффекта.

Выводы. По результатам проведенного виртуального биоскрининга новые частично гидрированные пиридины, производные α -ЦТА синтезированные на базе НИЛ «ХимЭкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им

В. Даля соединения с лабораторными шифрами **cv-091, cv-095, cv-099, cv-142** потенциально обладают широким спектром фармакологического действия. Особый интерес образцы представляют в качестве анальгетических, противовоспалительных средств. Данные соединения рекомендуются для дальнейших доклинических исследований *in vivo* с использованием классических фармакологических тестов.



1. Андреева Г. О., Емельянов А. Ю., Евдокимов В. И. Хронический болевой синдром при заболеваниях периферической нервной системы (клиника, психопатологические нарушения, лечение и прогноз) : монография. Санкт-Петербург : Политехника сервис, 2014. 96 с. ISBN 978-5-906555-68-7.

2. Боль как междисциплинарная проблема от периода новорожденности до пожилого возраста / Л. Р. Ахмадеева, Э. Н. Ахмадеева, Б. А. Вейцман, Г. Ш. Раянова, Е. Е. Липатова, Р. Р. Мунасыпова, Д. С. Валеева // Практическая медицина. 2013. № 1 (66). С. 70–74.

3. Исследование жаропонижающих свойств новых частично гидрированных пиридинов, производных α -цианотиоацетамида / А. А. Бочева, Е. Ю. Бибик, С. Г. Кривоколыско, К. А. Фролов, В. В. Доценко // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2023. Т. 21, № 2. С. 121–123.

4. Изучение антиэкссудативной активности новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели «острый формалиновый отек» / А. В. Бочев, Е. Ю. Бибик, С. Г. Кривоколыско, К. А. Фролов // Сибирский научный медицинский журнал. 2024. Т. 44, № 1. С. 188–196. DOI: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240118>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБ АВТОРАХ

Бочева Анастасия Александровна, ассистент кафедры технологии лекарств, организации и экономики фармации; научный сотрудник с высшим образованием научно-исследовательской лаборатории Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки, 291045, Российская Федерация, Луганская Народная Республика, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, 1г.

Бибик Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, заведующая научно-исследовательской лабораторией Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки, 291045, Российская Федерация, Луганская Народная Республика, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, 1г.

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, доктор химических наук, профессор; заведующий научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс»; заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий Луганского государственного университета им. Владимира Даля; главный научный сотрудник научно-исследовательской лабораторией Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки, 291045, Российская Федерация, Луганская Народная Республика, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, 1г.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Бочева Анастасия Александровна, e-mail: bushik.n@yandex.ru

Для цитирования:

Бочева А. А., Бибик Е. Ю., Кривоколыско С. Г. Определение биологических мишеней и видов а. а. фармакологической активности новых частично гидрированных пиридинов, производных α -цианотиоацетамида // Вопросы клинической и фундаментальной медицины. 2025. Т. 2, № 1. С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.30914/M32>



1. Andreeva G. O., Yemelyanov A. Yu., Evdokimov V. I. Khronicheskii bolevoi sindrom pri zabolevaniyakh perifericheskoi nervnoi sistemy (klinika, psikhopatologicheskie narusheniya, lechenie i prognoz) : monografiya [Chronic pain syndrome in diseases of the peripheral nervous system (clinic, psychopathological disorders, treatment and prognosis) : monograph]. Saint Petersburg, Polytechnic Service Publ., 2014. 96 p. ISBN 978-5-906555-68-7. (In Russ.).

2. Akhmadeeva L. R., Akhmadeeva E. N., Weizman B. A., Rayanova G. S., Lipatova E. E., Munasykova R. R., Valeeva D. S. Bol' kak mezhdistsiplinarnaya problema ot perioda novorozhdenosti do pozhilogo vozrasta [Pain as an interdisciplinary problem from the period of newborn to old age]. *Prakticheskaya meditsina* = Practical medicine. 2013, no. 1 (66), pp. 70–74. (In Russ.).

3. Bocheva A. A., Bibik E. Y., Krivokolysko S. G., K. A. Frolov, Dotsenko V. V. Issledovanie zharoponizhayushchikh svoystv novykh chastichno gidrirovannykh piridinov, proizvodnykh α -tsianotioatsetamida [Study of antipyretic properties of new partially hydrogenated pyridines, derivatives of α -cyanothioacetamide]. *Morfologicheskii al'manakh imeni V. G. Koveshnikova* = Morphological Almanac named after V. G. Koveshnikov. 2023, vol. 21, no. 2, pp. 121–123. (In Russ.).

4. Bochev A. V., Bibik E. Yu., Krivokolysko S. G., Frolov K. A. Study of the Anti-exudative Activity of New 3-cyano-1,4-dihydropyridines, Cyanothioacetamide Derivatives, on the Model of Acute Formalin Edema. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal* = Siberian Scientific Medical Journal. 2024, vol. 44, no. 1, pp. 188–196. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240118>

The authors declare no conflict of interest.

ABOUT THE AUTHORS

Bocheva Anastasia Aleksandrovna, Assistant of the Department of Drug Technology, Organization and Economics of Pharmacy; Researcher with higher education of the Research Laboratory of the Lugansk State Medical University named after St. Luke, 1g, Quarter of 50-letiya Oborony Luganska, 291045, Lugansk, Lugansk People's Republic, Russian Federation.

Bibik Elena Yuryevna, Dr. D. (Medical), Professor; Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Head of the Research Laboratory of the Lugansk State Medical University named after St. Luke, 1g, Quarter of 50-letiya Oborony Luganska, 291045, Lugansk, Lugansk People's Republic, Russian Federation.

Krivokolysko Sergey Gennadievich, Dr. D. (Chemical), Professor; Head of the Research Laboratory «KhimEx»; Head of the Department of Chemistry and Innovative Chemical Technologies of the Lugansk State University named after Vladimir Dahl of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, 20a, Molodezhny Quarter, 291034, Lugansk, Russian Federation; Chief Researcher of the Research Laboratory of the Lugansk State Medical University named after St. Luke, 1g, Quarter of 50-letiya Oborony Luganska, 291045, Lugansk, Lugansk People's Republic, Russian Federation.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Bocheva Anastasia Aleksandrovna, e-mail: bushik.n@yandex.ru i

FOR CITATION:

Bocheva A. A., Bibik E. Yu., Krivokolysko S. G. Determination of Biological Targets and Types of Pharmacological Activity of New Partially Hydrogenated Pyridines, Derivatives A-cyanothioacetamide. *Issues of Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 2, no. 1, pp. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.30914/M32>