

7. Savas HB, Sozen ME, Dinc E. The effect of tartrazine on angiogenesis and oxidative stress in the chorioallantoic membrane model. *Biotech Studies*. 2025;34(1):22–34. DOI:10.38042/biotechstudies.1620369

8. Amchova P, Siska F, Ruda-Kucerova J. Safety of tartrazine in the food industry and potential protective factors. *Heliyon*. 2024;10(18):e38111. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e38111

9. Bibik VV, Luzin VI, Mosyagina NA, et al. Influence of Tartrazine on histological structure of the mandibular condylar cartilage. *Aging — Clinical and Experimental Research*. 2024;36(S1):P1281.

10. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosing of substances for mammals according to the constant of biological activity. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979;247(6):1513–6. (In Russ.) Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Доклады АН СССР*. 1979;247(6):1513–6.

11. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: Role of antioxidants. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(2):209–16. DOI:10.11138/ccmbm/2017.14.1.209

Статья поступила в редакцию 24.02.2025; одобрена после рецензирования 02.04.2025; принята к публикации 07.05.2025. The article was submitted 24.02.2025; approved after reviewing 02.04.2025; accepted for publication 07.05.2025.

#### Информация об авторах:

**Валерий Васильевич Биби́к** — заведующий кафедрой общей врачебной практики и медицинский реабилитации, доцент, кандидат медицинских наук, [Igtm.bibik@mail.ru](mailto:Igtm.bibik@mail.ru), ORCID 0009-0000-0138-6345; **Владислав Игоревич Лузин** — заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, профессор, доктор медицинских наук, [vladyslav\\_luzin@mail.ru](mailto:vladyslav_luzin@mail.ru), ORCID 0000-0001-8983-2257; **Надежда Александровна Мосягина** — аспирант кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, [mosyaginan@bk.ru](mailto:mosyaginan@bk.ru), ORCID 0000-0001-9176-8549.

#### Information about the authors:

**Valery V. Bibik** — Head of the Department of General Medical Practice and Medical Rehabilitation, Associate Professor, PhD, [Igtm.bibik@mail.ru](mailto:Igtm.bibik@mail.ru), ORCID 0009-0000-0138-6345; **Vladislav I. Luzin** — Head of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Professor, DSc, [vladyslav\\_luzin@mail.ru](mailto:vladyslav_luzin@mail.ru), ORCID 0000-0001-8983-2257; **Nadezda A. Mosyagina** — Post-graduate Student of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, [mosyaginan@bk.ru](mailto:mosyaginan@bk.ru), ORCID 0000-0001-9176-8549.

УДК 591.461.1:547:615.276

EDN: VAPYFX

<https://doi.org/10.15275/ssmj2102210>

Оригинальная статья

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ НОВЫХ ДЕРИВАТОВ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

**Е. Ю. Биби́к<sup>1</sup>, И. Я. Моисеева<sup>2</sup>, А. С. Саул<sup>3</sup>, Э. Р. Иванова<sup>1</sup>, С. Г. Кривоколыско<sup>1,4</sup>, Е. Д. Якубенко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки» Минздрава России, Луганск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» Минобрнауки России, Луганск, Россия

## MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE KIDNEYS UNDER THE INFLUENCE OF NEW CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES WITH ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES

**E. Yu. Bibik<sup>1</sup>, I. Ya. Moiseeva<sup>2</sup>, A. S. Saul<sup>3</sup>, E. R. Ivanova<sup>1</sup>, S. G. Krivokolysko<sup>1,4</sup>, E. D. Yakubenko<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> Penza State University, Penza, Russia

<sup>3</sup> Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russia

<sup>4</sup> Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia

Для цитирования: Биби́к Е. Ю., Моисеева И. Я., Саул А. С., Иванова Э. Р., Кривоколыско С. Г., Якубенко Е. Д. Морфофункциональные изменения почек под влиянием новых дериватов цианотиоацетамида с противовоспалительными свойствами. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2025; 21 (2): 210–220. EDN: VAPYFX. <https://doi.org/10.15275/ssmj2102210>

**Аннотация.** *Цель:* определить морфофункциональные изменения почек под влиянием новых дериватов α-цианотиоацетамида с противовоспалительной активностью в хроническом эксперименте. *Материал и методы.* 80 крыс-самцов распределили по 8 особей в 10 групп, в течение 10 дней они получали внутривенно водные взвеси: 1-я группа — контрольная (дистиллированная вода); 2-я — индометацин в дозе 7 мг/кг, 3-я — парацетамол в дозе 50 мг/кг, 4-я — ацетилсалициловую кислоту в дозе 50 мг/кг, 5-я — нимесулид в дозе 5 мг/кг, с 6-й по 10-й — дериваты дигидропиридина в дозе 5 мг/кг. На 11-е сутки животных подвергали эктаназии, определяли уровень Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, креатинина в крови и исследовали гистологические срезы почек. *Результаты.* Применение индометацина, ацетилсалициловой кислоты, парацетамола привело к нарушению экскреторной функции почек, способствуя задержке Na<sup>+</sup> и креатинина в крови. Установлено отсутствие статистически значимых различий с показателями контрольной группы в опытных группах после введения дериватов α-цианотиоацетамида с лабораторными шифрами d02–123, d02–139 и d02–172. Эти образцы также не выявили способности провоцировать возникновение грубых структурных изменений почечной паренхимы. Обнаружено отсутствие повреждений почечных телец при незначительных канальцевых изменениях. В группе, получавшей соединение с шифром d02–123, отмечается возмозный калийсберегающий диуретический эффект. *Заключение.* Производные α-цианотиоацетамида с шифрами d02–123, d02–139 и d02–172 не способствуют нарушению экскреторной функции почек и их структурным изменениям.

**Ключевые слова:** морфологические особенности, почки, дериваты α-цианотиоацетамида, нефротоксичность, противовоспалительные свойства

**For citation:** Bibik EYu, Moiseeva IYa, Saul AS, Ivanova ER, Krivokolysko SG, Yakubenko ED. Morphofunctional changes in the kidneys under the influence of new cyanothioacetamide derivatives with anti-inflammatory properties. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2025; 21 (2): 210–220. (In Russ.) EDN: VAPYFX. <https://doi.org/10.15275/ssmj2102210>

**Abstract.** *Objective:* to determine morphofunctional changes in the kidneys under the influence of new derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide with anti-inflammatory activity in a chronic experiment. *Materials and methods.* 80 male rats were divided into 8 individuals in 10 groups, for 10 days they received intragastric aqueous suspensions: group 1 — control (distilled water); group 2 — indomethacin at a dose of 7 mg/kg, group 3 — paracetamol at a dose of 50 mg/kg, group 4 — acetylsalicylic acid at a dose of 50 mg/kg, 5 — nimesulide at a dose of 5 mg/kg, from 6 to 10 — dihydropyridine derivatives at a dose of 5 mg/kg. On day 11, slaughter was performed, the levels of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and creatinine in the blood were determined, and histological sections of the kidneys were examined. *Results.* The use of indomethacin, acetylsalicylic acid, and paracetamol led to impaired renal excretory function, contributing to sodium and creatinine retention in the blood. There were no statistically significant differences with the indicators of the intact group in the experimental groups after administration of  $\alpha$ -cyanothioacetamide derivatives with laboratory codes d02–123, d02–139 and d02–172. These samples also did not reveal the ability to provoke the occurrence of gross structural changes in the renal parenchyma. There was no damage to the renal corpuscles with minor tubular changes. In the group receiving the compound with the d02–123 cipher, a possible potassium-sparing diuretic effect was noted. *Conclusion.*  $\alpha$ -Cyanothioacetamide derivatives with codes d02–123, d02–139 and d02–172 do not contribute to impaired renal excretory function and their structural changes.

**Keywords:** morphological features, kidneys,  $\alpha$ -cyanothioacetamide derivatives, nephrotoxicity, anti-inflammatory properties

**Введение.** Многочисленные лекарственные препараты (ЛП), применяемые для лечения различных заболеваний, включая гипертонию, диабет и другие патологии, являются нефротоксичными; среди всех причин повреждения почек на лекарственную токсичность приходится 20% [1]. Наиболее часто острое повреждение почек вызывают противоопухолевые, противовирусные, антибактериальные препараты, иммунодепрессанты, лекарственные средства для лечения язвенной болезни, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

С. Huerta и соавт. в 2005 г. подтвердили взаимосвязь между развитием острого повреждения почек и приемом НПВП результатами исследования «случай — контроль», включавшего более 380 тыс. жителей Великобритании, где было отмечено увеличение риска впервые диагностированного острого повреждения почек в 3 раза у принимающих НПВП пациентов по сравнению с общей популяцией [2]. По данным S. Bindu и соавт. 2020 г., осложнения, ассоциированные с почечным повреждением, отмечаются у 1–4% пациентов, регулярно принимающих НПВП [3]. С учетом чрезвычайно широкого применения НПВП и его катастрофического роста препараты группы занимают одно из ведущих мест в развитии ренальных побочных эффектов [4, 5].

Нефротоксическое действие ЛП реализуется по различным патогенетическим механизмам на уровне разных структур почек (клубочков, трубочек, интерстициев), некоторые ЛП могут влиять на ткани почек сразу на нескольких уровнях [6]. Ведущее место в развитии ренальных побочных эффектов занимает способность НПВП уменьшать синтез вазодилаторных почечных простагландинов, а также иммунные ответы на ЛП [9].

Некоторые факторы, такие как пожилой возраст и ряд коморбидных заболеваний, приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышая риск нефротоксичности НПВП, способствуя развитию ренальных побочных эффектов. В частности, основными факторами риска развития НПВП-нефропатий являются пожилой возраст пациента, гиповолемия, исходное заболевание почек, хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени, сахарный диабет, артериальная

гипертензия, гиперкалиемия и лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, диуретиками [7, 8].

Развитие НПВП-нефропатии возможно как в первые дни лечения, так и в отдаленные сроки (месяцы), причем поражение почек не зависит от пути введения этих средств. Тубулоинтерстициальные поражения с развитием нефротического синдрома и без такового являются наиболее частым проявлением НПВП-нефропатий и ведущей причиной развития почечной недостаточности. С меньшей частотой наблюдаются поражения клубочков и папиллярный некроз. Выделяют 2 формы острой почечной недостаточности, вызванной НПВП: ишемическую нефропатию, обусловленную нарушением почечной гемодинамики, и острый интерстициальный нефрит [10]. В обоих случаях угнетение синтеза простагландинов ведет к ишемии почек, снижению гидростатического давления в клубочках и в дальнейшем — к острой почечной недостаточности [11].

С учетом частоты применения и широкого спектра серьезных побочных эффектов НПВП, включая НПВП-нефропатию, актуальным является поиск новых безопасных соединений с противовоспалительной активностью.

Производные  $\alpha$ -цианотиоацетамида являются новыми перспективными соединениями, показавшими выраженный эффект в сравнении с препаратами из группы НПВП в ряде ранее проведенных нами экспериментов по изучению противовоспалительной активности [12]. Следующим этапом эксперимента явилось исследование безопасности применения производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида.

**Цель** — определение морфофункциональных изменений почек под влиянием новых дериватов  $\alpha$ -цианотиоацетамида с противовоспалительной активностью в хроническом эксперименте.

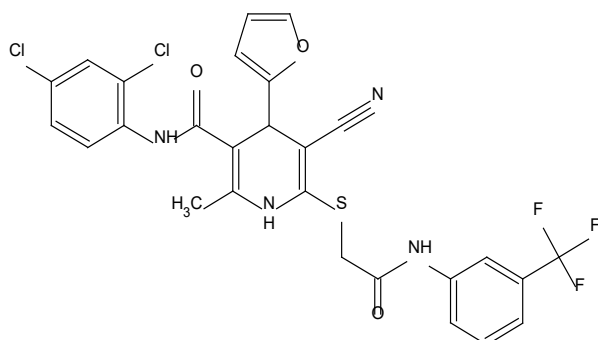
**Материал и методы.** На базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Владимира Дала» синтезированы новые производные  $\alpha$ -цианотиоацетамида с выраженным противовоспалительным эффектом [13]. Для изучения их влияния на экскреторную функцию почек в хроническом эксперименте отобраны 5 соединений-лидеров, оказывающих выраженные противовоспалительные свойства, с лабораторными шифрами: d02–123, d02–133, d02–139, d02–149, d02–172.

**Ответственный автор** — Елена Юрьевна Бибик  
**Corresponding author** — Elena Y. Bibik  
E-mail: helen\_bibik@mail.ru

Их структура и химическое строение представлены на рис. 1.

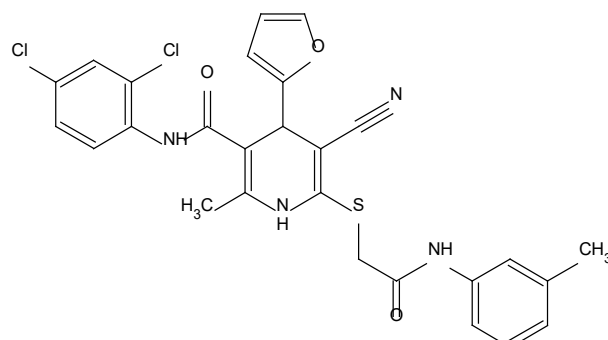
Эксперимент реализован на 80 белых крысах-самцах, массой тела 200–250 г на территории НИЛ ФГБОУ ВО «Луганский государственный

медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России. Животные находились в НИЛ на кафедре фундаментальной и клинической фармакологии в осенний период со свободным доступом к еде и воде и естественным режимом освещения.



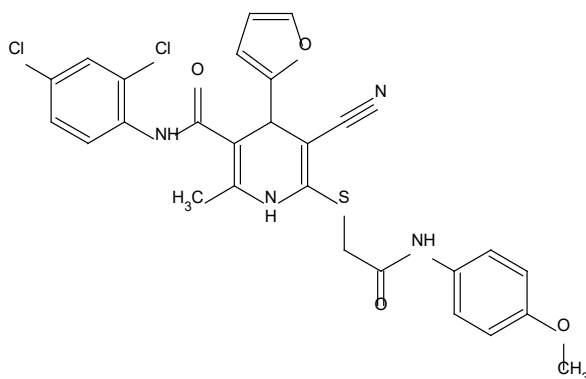
**d02-123**

5-cyano-*N*-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-oxo-2-[(3-(trifluoromethyl)phenyl]amino)ethyl]thio]-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



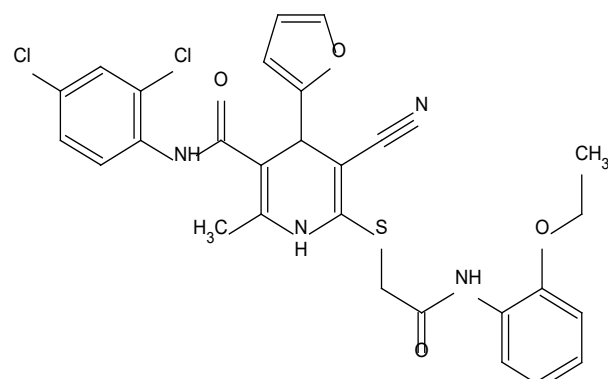
**d02-133**

5-cyano-*N*-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-[(3-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl]thio)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



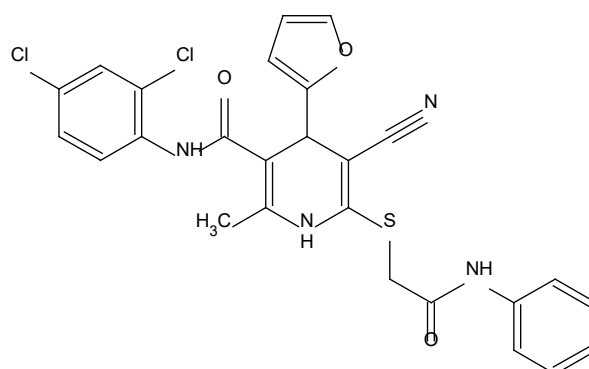
**d02-139**

5-cyano-*N*-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-6-[(2-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-oxоethyl]thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



**d02-172**

5-cyano-*N*-(2,4-dichlorophenyl)-6-[(2-[(2-ethoxyphenyl)amino]-2-oxоethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



**d02-149**

6-[(2-anilino-2-oxоethyl]thio]-5-cyano-*N*-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

Рис. 1. Химические формулы исследуемых производных цианотиоацетамида

Предварительно особи были распределены случайным образом по 8 представителей, которым на протяжении 10 дней с помощью металлического зонда внутрижелудочно вводили 1 раз в сутки водные взвеси препаратов. Группы получали следующие соединения: 1-я группа — контрольная (животные, без воздействия); 2-я группа — индометацин в дозе 7 мг/кг, 3-я группа — парацетамол в дозе 50 мг/кг, 4-я группа — ацетилсалициловую кислоту в дозе 50 мг/кг, 5-я группа — нимесулид в дозе 5 мг/кг, с 6-й по 10-ю группы — производные 1,4-дигидропиридина в дозе 5 мг/кг. Животных подвергали эвтаназии на 11-е сутки.

Для определения содержания электролитов в сыворотке крови производили забор из бедренной вены и устанавливали уровень натрия, калия, креатинина с помощью стандартных методик на спектрофотометре SOLAR PM 2111 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь).

Гистологические срезы почек, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали микроскопически с использованием микроскопа «Ломо» с видеокамерой DV1000 (ООО «ЛОМО-Микроанализ», Россия). С помощью программы McrAView 7.3.1.7 («ЛОМО-Микросистемы», Россия) получали цифровые микрофотографии одинаковой площади, на которых производили общую и сравнительную оценки степени и распространенности структурных изменений при увеличении микроскопа от  $\times 40$  до  $\times 400$ .

Исследования получили одобрение комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО «Луганский государственный

медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России (протокол №6 от 01.11.2023).

Обработка и анализ полученных экспериментальных данных основывались на предположении о нормальности их распределения, которое проверялось по критерию Шапиро — Уилка (в онлайн-ресурсе Shapiro-Wilk Test Calculator, <https://www.statskingdom.com/shapiro-wilk-test-calculator.html>), так как в большинстве случаев количество замеров  $n < 50$ . Установлено, что данные почти во всех группах имеют нормальное распределение или близкое к нему. При обработке экспериментальных данных определяли среднее арифметическое ( $\bar{x}$ ); медиана ( $Me$ ); стандартное отклонение ( $S$ ). Однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации  $V$ , для оценки значимости различий применяли  $p$ -критерий Стьюдента.

Сравнение групп данных экспериментальных исследований также производилось множественным непараметрическим методом по критерию Краскела — Уоллиса с апостериорным тестом Данна и поправкой Бонферрони (онлайн-ресурс Kruskal Wallis Test Calculator, <https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>) с последующим post-hoc анализом по критерию Данна. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$  [15, 16].

**Результаты.** Полученные результаты по содержанию натрия в сыворотке крови экспериментальных крыс представлены в табл. 1. Наиболее выраженные изменения в референтных группах по сравнению

Таблица 1

## Содержание натрия (ммоль/л) в сыворотке крови крыс

Номер крысы	Группы крыс									
	1-ая (и) X1	2-я (инд) X2	3-я (п) X3	4-я (аск) X4	5-я (ним) X5	6-я (123) X6	7-я (133) X7	8-я (139) X8	9-я (149) X9	10-я (172) X10
1	148	138	135	148	137	136	133	147	137	136
2	131	140	146	137	131	131	146	134	149	137
3	147	159	152	164	112	128	155	138	118	146
4	150	169	165	150	141	123	143	140	143	174
5	139	145	138	166	156	134	148	143	129	111
6	135	146	126	142	153	119	129	144	127	142
7	138	109	164	164	104	132	125	146	146	165
8	140	158	126	142	122	147	126	119	145	137
Статистические показатели										
$\bar{x}_{cp}$	141,0	145,5	144,0	151,6	132,0	131,2	138,1	138,9	136,8	143,5
Me	139,5	145,5	142,0	149,0	134,0	131,5	138,0	141,5	140,0	139,5
S	6,7	18,2	15,5	11,5	18,5	8,5	11,3	9,11	11,0	19,3
V, %	4,7	12,5	10,8	7,6	14,0	6,5	8,2	6,6	8,0	13,4
*p	0,69	0,49	0,39	0,17	0,90	0,95	0,43	0,07	0,44	0,57
Результаты множественного сравнения данных по критерию Краскела — Уоллиса										
Пара	x1—x	x1—x	x1—x4	x1—x5	x1—x6	x1—x7	x1—x8	x1—x9		
p	0,518	0,893	0,168	0,275	0,077	0,579	0,751	0,504		
Пара	x1—x10	x—x	x—x4	x—x5	x—x6	x—x7	x—x8	x—x9		
p	0,974	0,609	0,464	0,082	0,016	0,230	0,335	0,189		
Пара	x—x10	x—x4	x—x5	x—x6	x—x7	x—x8	x—x9	x—x10		
p	0,540	0,214	0,220	0,057	0,491	0,651	0,423	0,918		
Пара	x4—x5	x4—x6	x4—x7	x4—x8	x4—x9	x4—x10	x5—x6	x5—x7		

Результаты множественного сравнения данных по критерию Краскела — Уоллиса								
p	0,013	0,0017	0,053	0,090	0,041	0,178	0,501	0,590
Пара	x5—x8	x5—x9	x5—x10	x6—x7	x6—x8	x6—x9	x6—x10	x7—x8
p	0,438	0,671	0,261	0,226	0,148	0,272	0,072	0,813
Пара	x7—x9	x7—x10	x8—x9	x8—x10	x9—x10	—	—	—
p	0,910	0,557	0,726	0,726	0,484	—	—	—

\*Здесь и далее в табл. 2: если  $p$ -критерий (Стьюдента) больше уровня значимости  $\alpha=0,05$ , то распределение является нормальным.

с контрольной группой наблюдаются после применения ацетилсалициловой кислоты и нимесулида. При внутривенном введении ацетилсалициловой кислоты в дозе 50 мг/кг на протяжении 10 сут концентрация натрия в крови животных на 7,5% больше, чем в контрольной группе. Такой результат говорит о возможном нарушении экскреторной функции почек на фоне длительного приема этого неселективного противовоспалительного препарата, а также о снижении суточного диуреза. Результаты биохимических показателей крови крыс из референтной группы, получавшей нимесулид, наоборот, характеризуются снижением уровня ионов натрия в сыворотке крови на 6,4% по сравнению с крысами контрольной группы. Здесь можно предположить увеличение выведения натрия с мочой. Таким же эффектом обладают и некоторые мочегонные средства, например спиронолактон способствует снижению реабсорбции натрия в дистальных каналах нефрона. Показатели в группах сравнения с применением индометацина в дозе 7 мг/кг и парацетамола в дозе 50 мг/кг незначительно отличаются от результатов контрольной группы. Подобный эффект, как после хронического введения препарата нимесулида, наблюдается в группе получавшей новосинтезированное производное  $\alpha$ -цианотиоацетамида d02–123, что также дает возможность предположить незначительный диуретический эффект у данного соединения. В оставшихся опытных группах разность в содержании ионов натрия в сыворотке крови с крысами из группы без применения ЛП колеблется в диапазоне от 1,5 до 3%, что является предельно допустимой нормой.

Апостериорный тест Данна с использованием поправки Бонферрони (0,001111) показал, что средние ранги следующих пар различаются (где  $p < \alpha$ ). Чем меньше значение  $p$ , тем больше различие (см. табл. 1). Минимальные отличия при сравнении показателей содержания натрия в сыворотке крови у крыс контрольной группы определяются в группе с применением гетероциклических соединений с лабораторным шифром d02–139 и d02–172.

Анализируя данные из табл. 2 по содержанию калия в сыворотке крови экспериментальных крыс, были получены следующие результаты. Значительное повышение уровня калия в референтных группах с применением парацетамола (на 16%) и ацетилсалициловой кислоты (17,4%) в сравнении с группой контрольных животных. Гиперкалиемия возникает вследствие повреждения почек, что может привести к сердечной недостаточности, асистолии и судорогам. Повышенное содержание калия наблюдается у группы с применением нимесулида и гетероциклического соединения с лабораторным шифром d02–123, что подтверждает их возможное воздействие на почки, схожее с действием калийсберегающих диуретиков. Увеличение уровня калия в сыворотке крови зарегистрировано в группе

с введением изучаемого соединения с лабораторным шифром d02–149 на 13,5% по сравнению с показателями в контрольной группе. В группах с использованием в хроническом эксперименте дериватов  $\alpha$ -цианотиоацетамида с лабораторными шифрами d02–133, d02–139, d02–172 в дозе 5 мг/кг выявлено незначительное увеличение уровня калия в крови крыс по сравнению с контрольной группой, который выше на 3–8%.

Апостериорный тест Данна с использованием поправки Бонферрони (0,001111) показал, что средние ранги следующих пар различаются (где  $p < \alpha$ ). Чем меньше значение  $p$ , тем больше различие. Минимальные отличия при сравнении показателей содержания калия в сыворотке крови у крыс контрольной группы определяются в группе с применением гетероциклических соединений с лабораторным шифром d02–139 и d02–172.

Показатели уровня креатинина в сыворотке крови представлены в табл. 3. Согласно полученным результатам, неблагоприятный эффект, сопровождающийся возрастанием концентрации креатинина в крови крыс, наблюдался в группах сравнения с применением индометацина и ацетилсалициловой кислоты.

Так, в хроническом эксперименте с использованием индометацина содержание креатинина в сыворотке крови увеличилось на 31,2% по сравнению с группой контрольных животных. Результаты в группе после 10-дневного введения ацетилсалициловой кислоты в дозе 50 мг/кг показали увеличение на 24,3% уровня креатинина в крови. Можно сделать вывод о том, что применение ацетилсалициловой кислоты и индометацина привело к нарушению СКФ. Этот показатель определяется по способности почек к выведению креатинина, его увеличенное содержание в крови говорит о нарушении фильтрационной функции почек, что является проявлением почечной недостаточности.

Подобные изменения также наблюдаются в группе с применением гетероциклического соединения с шифром d02–133, где уровень креатинина на 18,6% больше, чем у контрольной группы. Незначительные отличия показателя уровня креатинина от группы без применения ЛП было зарегистрировано в референтных группах с внутривенным введением парацетамола (4,5%) и нимесулида (1,1%). Результаты в группе с применением новосинтезированного деривата  $\alpha$ -цианотиоацетамида с лабораторным шифром d02–149 показали практически такое же содержание креатинина в сыворотке крови, как у крыс контрольной группы. В остальных экспериментальных группах, получавших изучаемые гетероциклические соединения, уровень креатинина был незначительно увеличен по сравнению с контрольной группой на 3–6%.

Таблица 2

## Содержание калия (ммоль/л) в сыворотке крови крыс

Номер крысы	Группы крыс									
	1-я (и) X1	2-я (инд) X2	3-я (п) X3	4-я (аск) X4	5-я (ним) X5	6-я (123) X6	7-я (133) X7	8-я (139) X8	9-я (149) X9	10-я (172) X10
1	6,4	6,2	6,5	8,3	6,3	7,0	6,6	7,0	7,2	6,3
2	6,2	7,1	7,5	7,3	7,2	6,6	6,1	6,9	7,6	8,2
3	6,3	6,9	8,1	7,3	7,9	7,6	7,5	5,9	6,8	6,4
4	7,0	6,8	7,4	6,6	6,9	7,1	7,1	6,2	7,6	6,8
5	6,5	7,5	7,7	6,9	7,3	7,5	7,5	6,8	7,8	6,5
6	6,1	6,5	7,5	7,8	7,4	7,0	7,4	7,6	8,0	6,0
7	6,3	6,2	8,0	8,2	7,0	8,0	7,3	6,9	6,3	7,2
8	6,5	6,7	7,0	8,1	6,3	7,4	6,1	7,3	7,2	5,8
Статистические показатели										
$x_{cp}$	6,4	6,7	7,5	7,6	7,1	7,3	7,0	6,8	7,3	6,6
Me	6,4	6,7	7,5	7,5	7,1	7,2	7,2	6,9	7,4	6,4
S	0,3	0,4	0,5	0,7	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,8
V, %	4,7	6,6	7,1	8,6	7,7	6,2	8,6	8,0	7,5	11,6
*p	0,12	0,87	0,64	0,63	0,79	0,99	0,78	0,83	0,70	0,31

## Результаты множественного сравнения данных по критерию Краскела — Уоллиса

Пара	x1–x	x1–x	x1–x4	x1–x5	x1–x6	x1–x7	x1–x8	x1–x9
p	0,363	0,0008	0,0004	0,042	0,005	0,068	0,184	0,003
Пара	x1–x10	x–x	x–x4	x–x5	x–x6	x–x7	x–x8	x–x9
p	0,464	0,014	0,009	0,263	0,054	0,360	0,675	0,042
Пара	x–x10	x–x4	x–x5	x–x6	x–x7	x–x8	x–x9	x–x10
p	0,859	0,889	0,180	0,594	0,123	0,041	0,670	0,008
Пара	x4–x5	x4–x6	x4–x7	x4–x8	x4–x9	x4–x10	x5–x6	x5–x7
p	0,139	0,501	0,092	0,029	0,572	0,006	0,420	0,838
Пара	x5–x8	x5–x9	x5–x10	x6–x7	x6–x8	x6–x9	x6–x10	x7–x8
p	0,484	0,360	0,195	0,312	0,132	0,914	0,035	0,621
Пара	x7–x9	x7–x10	x8–x9	x8–x10	x9–x10	–	–	–
p	0,263	0,275	0,107	0,550	0,027	–	–	–

Таблица 3

## Содержание креатинина (мкмоль/л) в сыворотке крови крыс

Номер крысы	Группы крыс									
	1-я (и)	2-я (инд)	3-я (п)	4-я (аск)	5-я (ним)	6-я (123)	7-я (133)	8-я (139)	9-я (149)	10-я (172)
1	40,5	74,8	59,2	59,3	63,2	64,2	79,0	44,2	69,5	75,0
2	62,0	75,8	60,8	81,0	62,2	66,3	62,2	40,5	50,5	56,8
3	75,0	68,6	53,0	82,1	61,5	69,0	78,9	56,8	57,0	75,0
4	59,2	74,8	49,9	56,8	62,3	63,8	75,0	88,1	57,0	49,9
5	62,3	98,7	79,0	97,9	56,8	63,2	50,5	75,8	66,3	65,2
6	65,6	88,1	50,2	82,0	60,8	69,5	90,7	84,9	67,3	71,1
7	65,0	100	68,6	81,0	72,9	61,2	85,3	72,9	82,0	85,1
8	74,0	78,9	60,0	85,1	69,4	75,8	75,1	69,5	56,8	46,8
Статистические показатели										
$x_{cp}$	62,9	82,5	60,1	78,2	63,6	66,6	74,6	66,9	63,3	65,6
Me	63,7	77,4	59,6	81,5	62,3	65,3	77	71,2	61,7	68,2
S	32,3	39,8	30,0	39,9	30,2	32,9	37,7	33,4	31,8	33,3
V, %	16,9	14,3	16,4	17,4	8,0	7,0	17,2	26,9	15,8	20,5

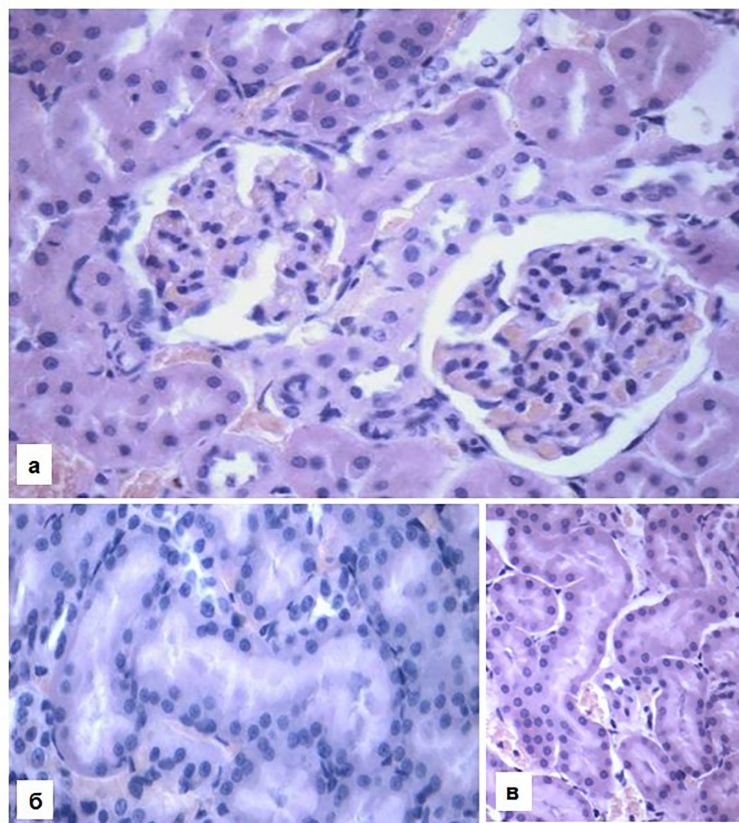


Рис. 2. Гистоструктура почек крыс опытной группы, получавших d02–133: а — обзорная картина участка коркового вещества с неизменной структурой почечных телец и канальцевых структур; б, в — детали структуры канальцев с минимальными изменениями в виде нечеткости апикальных контуров нефроцитов. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофотография.  $\times 400$ .

На срезах почек крыс группы сравнения, получавших 14 дней нимесулид, выявлены изменения канальцевого эпителия, имевшие очаговый характер. Они проявлялись фрагментацией апикальных участков нефроцитов — области щеточной каемки, с образованием мелкозернистых частиц, скапливающихся в просветах проксимальных извитых канальцев.

На гистологических срезах почек экспериментальных животных опытной группы после двухнедельного введения d02–133 при отсутствии повреждений почечных телец выявлены незначительные канальцевые изменения (рис. 2). Большая часть их изменена минимально — апикальные изменения нефроцитов: матовость цитоплазмы и нечеткость апикальных контуров нефроцитов. В других препаратах почек под воздействием новых производных цианотиоацетамида грубых нарушений структуры этого органа выделения не зафиксировано.

**Обсуждение.** Результаты нашего исследования согласуются с данными из многочисленных источников о нефротоксическом воздействии НПВП на почки. В работе «Нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: механизмы, клиника, профилактика» А. Дядык говорит о том, что больные, получавшие НПВП, в 3 раза чаще страдают от острой почечной недостаточности. В ней уточняется, что НПВП по причине нарушения СКФ способствуют задержке натрия, калия и повышению концентрации креатинина в сыворотке крови [4]. Л.А. Дударева в статье «Клинико-эпидемиологические аспекты лекарственной нефропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов» указывает, что «анальгетическую

нефропатию» способны вызвать следующие препараты: фенацетин, парацетамол, метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен. Ингибируя циклооксигеназу-2, НПВП способствуют снижению почечного кровотока и СКФ [17]. В исследовании М.В. Леоновой «Опасная комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств в клинической практике» описаны некоторые клинические случаи, в которых относительный риск развития острого поражения почек для ибупрофена составил 2,3, кеторолака — 2,0, индометацина — 1,9, мелоксикама — 1,1. Комбинация НПВП с такими препаратами, как антигипертензивные, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в разы увеличивают их нефротоксическое воздействие, которое оценивали по увеличенному на 50% значению сывороточного креатинина [18].

**Заключение.** В ходе эксперимента выявлено, что длительное применение НПВП приводит к различным изменениям содержания в сыворотке крови натрия, калия и креатинина, что доказывает их нефротоксичность и нарушения экскреторной функции почек. Наиболее показательные результаты получены в референтных группах с применением индометацина в дозе 7 мг/кг, ацетилсалициловой кислоты — в дозе 50 мг/кг, парацетамола — в дозе 50 мг/кг. При анализе полученных данных наименьшие отличия с показателями контрольной группы были зарегистрированы в экспериментальных группах с внутривенным введением оригинальных дериватов  $\alpha$ -цианотиоацетамида с лабораторными шифрами d02–139 и d02–172 в дозе 5 мг/кг; эти соединения

можно считать наименее влияющими на экскреторную функцию почек. Применение гетероциклического соединения с шифром d02–123 на протяжении 10 дней в дозе 5 мг/кг показало возможный калийсберегающий диуретический эффект, так как в сыворотке крови определялся достоверно сниженный уровень  $\text{Na}^+$  и повышенный уровень  $\text{K}^+$  по сравнению с интактными животными. Анализ светомикроскопического исследования срезов паренхимы почек позволил заключить то, что во всех препаратах опытных групп нет повреждений структур почечных телец, а следовательно, с высокой вероятностью отсутствует неблагоприятное воздействие изучаемых образцов на структуры фильтрационного этапа почечного клиренса. Полученные результаты являются перспективными для дальнейшего изучения новосинтезированных производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида с противовоспалительными свойствами и их воздействия на различные органы и системы.

**Авторский вклад.** Авторы внесли эквивалентный вклад в написание статьи.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиамидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (шифр «FREE-2023-0002»), а также при финансовой поддержке научно-исследовательской работы 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»).

#### References (Список источников)

- Patel JB, Sapra A. Nephrotoxic medications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):531–9. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.12.0055
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147. DOI:10.1016/j.bcp.2020.1141472
- Djadyk A, Kugler T, Cyba I i dr. Nefrotoksichnost' nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: mehanizmy, klinika, profilaktika. *Vrach.* 2017;(11):7–11. (In Russ.) Дядык А., Курглер Т., Цыба И. и др. Нейфротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: механизмы, клиника, профилактика. *Врач.* 2017;(11):7–11.
- Zhiryakova AS, Denisenko NP, Kryukov AV, et al. Patients' pharmacogenetic characteristics and the risk of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Case reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2024;12(2):178–89. (In Russ.) Жирякова А. С., Денисенко Н. П., Крюков А. В. и др. Фармакогенетические особенности пациентов и риск развития нежелательных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические случаи. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(2):178–89. DOI:10.30895/2312-7821-2024-409
- Rebrov AP. Pain, nsaid, and chronic kidney disease: A difficult relationship. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3 (2):25–31. (In Russ.) Ребров А. П. Боль, нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая болезнь почек: непростые взаимоотношения. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3 (2):25–31. DOI:10.21886/2712-8156-2022-3-2-25-31
- Sadykova KZh. Porazhenie pochek posle primeneniya nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. *Molodoy ucheniy.* 2024;3(502):122–5. (In Russ.) Садыкова К. Ж. Поражение почек после применения нестероидных противовоспалительных препаратов. *Молодой ученый.* 2024;3(502):122–5.
- Shelukhin VA, Agafonov PV. Pathology caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: modern threats and alternatives (review). *Therapist's Bulletin.* 2021;4(51):4–23. (In Russ.) Шелухин В. А., Агафонов П. В. НПВС-ассоциированная патология: современные угрозы и альтернативы. *Вестник терапевта.* 2021;4(51):4–23.
- Poselugina OB. Analgesic nephropathy. A modern view on the problem. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019;26 (2):191–201. (In Russ.) Поселюгина О. Б. Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;26(2):191–201. DOI:10.25207/1608-6228-2019-26-2-191-201
- Ostroumova OD, Klepikova MV, Litvinova SN. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Siberian Medical Review.* 2021;(4):34–50. (In Russ.) Остроумова О. Д., Клепикова М. В., Литвинова С. Н. Лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(4):34–50. DOI:10.20333/25000136-2021-4-34-50
- Muslimova OV, Evteev VA, Mazerkina IA. Effect of organic anion transporters on the development of nephrotoxicity in the context of NSAIDs use. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(4):198–204. (In Russ.) Муслимова О. В., Евтеев В. А., Мазеркина И. А. Влияние транспортеров органических анионов на развитие нефротоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(4):198–204. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-4-198-204
- Gusev DF, Bibik EJu, Olejnik IS, et al. Ocenka v opytah *in vivo* protivovospalitel'nyh svoystv original'nyh derivatov  $\alpha$ -cianotioacetamida. *Molodezhnyj Innovatsionnyj Vestnik.* 2024;13(S1):213–5. (In Russ.) Гусев Д. Ф., Бибик Е. Ю., Олейник И. С. и др. Оценка в опытах *in vivo* противовоспалительных свойств оригинальных дериватов  $\alpha$ -цианотиоацетамида. *Молодежный инновационный вестник.* 2024;13(S1):213–5.
- Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu, et al. New hybrid molecules based on sulfur-containing nicotinonitriles: Synthesis, analgesic activity in acetic acid-induced writhing test, and molecular docking studies. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2022;48(3):628–35. DOI:10.1134/S1068162022030104
- Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya = Social aspects of population health.* 2019;65(6):10. (In Russ.) Наркевич А. Н., Виноградов К. А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения. 2019;65(6):10. DOI:10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
- Agayants IM. The basics of statistics in the world of chemistry: Processing of experimental data. Saint Petersburg: Scientific Organization of Labor, 2015; 618 p. (In Russ.) Агаянц И. М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. СПб.: Научная организация труда, 2015; 618 с.
- Petrie A, Sabin K. Obligatory statistics in medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2000; 144 p. (In Russ.) Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000; 144 с.
- Dudareva LA, Batjushin MM, Cvetkov DS. Kliniko-jepidemiologicheskie aspekty lekarstvennoj nefropatii, inducirovannye priemom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. *Nauchnaja mysl' Kavkaza.* 2012;2(70):189–93. (In Russ.) Дударева Л. А., Батюшин М. М., Цветков Д. С. Клинико-эпидемиологические аспекты лекарственной нефропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научная мысль Кавказа.* 2012;2(70):189–93.
- Leonova MV, Alimova EE, Eremina YuN. Dangerous combination of angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics, and nonsteroidal antiinflammatory drugs in clinical practice. *Farmateka.* 2016;19(332):69–74. (In Russ.) Леонова М. В., Алимова Э. Э., Еремина Ю. Н. Опасная комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств в клинической практике. *Фарматека.* 2016;19(332):69–74.

Статья поступила в редакцию 14.03.2025; одобрена после рецензирования 05.04.2025; принята к публикации 07.05.2025.  
The article was submitted 14.03.2025; approved after reviewing 05.04.2025; accepted for publication 07.05.2025.

#### Информация об авторах:

**Елена Юрьевна Бибик** — заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук, ORCID 0000-0002-2622-186X, [helen\\_bibik@mail.ru](mailto:helen_bibik@mail.ru); **Инесса Яковлевна Моисеева** — заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук, [moiseeva\\_pharm@mail.ru](mailto:moiseeva_pharm@mail.ru), ORCID 0000-0003-1168-2871; **Антон Станиславович Саул** — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, [3366273@mail.ru](mailto:3366273@mail.ru), ORCID 0009-0008-9764-043X; **Элина Руслановна Иванова** — студентка лечебного факультета, [ivanovaelina03@mail.ru](mailto:ivanovaelina03@mail.ru), ORCID 0009-0003-1437-6498; **Сергей Геннадиевич Кривоколыско** — главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории; заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий, заведующий научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс», профессор, доктор химических наук, [ksg-group-lugansk@mail.ru](mailto:ksg-group-lugansk@mail.ru), ORCID 0000-0001-9879-9217; **Елена Дмитриевна Якубенко** — старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, кандидат биологических наук, [edya2602@gmail.com](mailto:edya2602@gmail.com), ORCID 0009-0005-1000-6005.

#### Information about the authors:

**Elena Yu. Bibik** — Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Professor, DSc, [helen\\_bibik@mail.ru](mailto:helen_bibik@mail.ru), ORCID 0000-0002-2622-186X; **Inessa Ya. Moiseeva** — Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Professor, DSc, [moiseeva\\_pharm@mail.ru](mailto:moiseeva_pharm@mail.ru), ORCID 0000-0003-1168-2871; **Anton S. Saul** — Instructor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, [3366273@mail.ru](mailto:3366273@mail.ru), ORCID 0009-0008-9764-043X; **Elina R. Ivanova** — Student of the Faculty of Medicine, [ivanovaelina03@mail.ru](mailto:ivanovaelina03@mail.ru), ORCID 0009-0003-1437-6498; **Sergey G. Krivokolysko** — Chief Researcher of the Research Laboratory; Head of the Department of Chemistry and Innovative Chemical Technologies, Head of the HimEx Research Laboratory, Professor, DSc, [ksg-group-lugansk@mail.ru](mailto:ksg-group-lugansk@mail.ru), ORCID 0000-0001-9879-9217; **Elena D. Yakubenko** — Senior Researcher of the Central Research Laboratory, PhD, [edya2602@gmail.com](mailto:edya2602@gmail.com), ORCID 0009-0005-1000-6005.