

Оценка офтальмогипотензивной активности 3-арилиден-2-оксиндола на старых животных с повышенным внутриглазным давлением

А.А. Спасов¹, Л.В. Науменко¹✉, А.С. Таран¹, А.М. Чебанько¹, У.М. Ибрагимова¹, Д.С. Яковлев¹,
М.С. Пшеничникова¹, Н.М. Щербакова¹, Н.А. Лозинская², Е.Н. Безсонова²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация. Цель. Изучение возможности изостера мелатонина, соединения К-165, снижать внутриглазное давление (ВГД) у старых животных с повышенным офтальмотонусом, оценка его местнораздражающего действия и цитотоксических свойств. **Материалы и методы.** Исследование проводили на старых крысах старше двух лет, уровень ВГД у которых выше 16 мм рт. ст. Уровень офтальмотонуса измеряли с помощью портативного контактного тонометра Tonovet ICare (Финляндия). Наличие ВГД-снижающей активности исследуемого вещества оценивали по максимальному снижению офтальмотонуса по сравнению с исходными показателями давления. Оценку местнораздражающего действия проводили по трехбалльной шкале после нанесения вещества на ткани глаза лабораторного животного. Цитотоксичность изучалась на клетках линии HepG2 (гепатоцеллюлярной карциномы человека) (CLS CellLinesService). **Результаты.** Соединение К-165 снижает уровень ВГД у старых животных, превосходя по эффективности препарат сравнения мелатонин. Соединение К-165 снижает уровень офтальмотонуса к третьему часу на 21 % от исходного и не обладает местнораздражающим действием на конъюнктиву глаза. Показано, что величина средней цитотоксической концентрации превышает величину 100 мкМ для соединения К-165 ($R^2 = 0,9$), что соответствует веществам с низкой цитотоксичностью. **Заключение.** Соединение К-165, выраженно снижающее ВГД, не обладает местнораздражающим действием и относится к соединениям с низкой цитотоксичностью.

Ключевые слова: глаукома, повышенное ВГД, старые животные, биоизостеры мелатонина

Финансирование: исследования выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда и администрации Волгоградской области, Проект 22-15-20025.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-1-55-60>

The study evaluates the effectiveness of 3-arylidene-2-oxindole in reducing intraocular pressure in old animals

A.A. Spasov¹, L.V. Naumenko¹✉, A.S. Taran¹, A.M. Chebanko¹, U.M. Ibragimova¹, D.S. Yakovlev¹,
M.S. Pshenichnikova¹, N.M. Shcherbakova¹, N.A. Lozinskaya², E.N. Bezsonova²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. Aim: To study the potential of the melatonin isostere, the compound K-165, to reduce intraocular pressure in old animals with elevated ophthalmotonus, and to evaluate its local irritant effect and cytotoxic properties. **Materials and methods:** The study was conducted in old rats over two years of age with intraocular pressure (IOP) above 16 mmHg. The level of ophthalmotonus was measured using a portable contact tonometer Tonovet ICare (Finland). The presence of IOP-lowering activity of the tested substance was assessed by the maximum reduction in ophthalmotonus compared to baseline pressure levels. The assessment of local irritant effects was conducted using a three-point scale after applying the substance to the eye tissues of the laboratory animal. Cytotoxicity was studied on HepG2 cell lines (human hepatocellular carcinoma) (CLS Cell Lines Service). **Result:** The compound K-165 reduces the level of intraocular pressure (IOP) in old animals, outperforming melatonin comparator. K-165 decreases ophthalmotonus by 21 % from baseline by the third hour and does not have a local irritating effect on the eye conjunctiva. It is shown that the mean cytotoxic concentration exceeds 100 μ M for the compound K-165 ($R^2 = 0.9$), indicating low cytotoxicity. **Conclusion:** The compound K-165 significantly reduces IOP, does not have a local irritating effect, and is classified as a compound with low cytotoxicity.

Keywords: glaucoma, elevated intraocular pressure, old animals, melatonin bioisosteres

Funding: the research was supported by the Russian Science Foundation and the administration of the Volgograd region, Project 22-15-20025.

© Спасов А.А., Науменко Л.В., Таран А.С., Чебанько А.М., Ибрагимова У.М., Яковлев Д.С., Пшеничникова М.С., Щербакова Н.М., Лозинская Н.А., Безсонова Е.Н., 2025

© Spasov A.A., Naumenko L.V., Taran A.S., Chebanko A.M., Ibragimova U.M., Yakovlev D.S., Pshenichnikova M.S., Shcherbakova N.M., Lozinskaya N.A., Bezsonova E.N., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома – хронически прогрессирующая оптической нейропатия, являющаяся одной из ведущих причин полной утраты зрительной функции у людей по всему миру [1]. В настоящее время по всему миру насчитывается более 70 млн больных глаукомой, а по прогнозам к 2040 г. их количество достигнет 111,8 млн [2].

Глаукома имеет мультифакториальный характер и сводится к повреждению ганглиозных клеток сетчатки и нервных волокон зрительного тракта [1, 2]. Уровень офтальмотонуса – важная составляющая нормальной физиологии глаз, и при его изменении возникают те или иные патологические состояния. Чаще всего рост офтальмотонуса связывают с нарушением оттока водянистой влаги (ВВ) по патологически измененным трабекулярному и увеосклеральному пути. Возрастные сосудистые изменения, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, метаболический синдром и атеросклероз могут привести к значительным изменениям трофики глазных структур, вплоть до ишемии, что запускает апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [1].

Против ГКС могут вырабатываться антитела и провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF- α), что лежит в основе нейровоспалительного процесса. В результате компрессии головки зрительного нерва наступает прогрессирующая потеря нервных волокон зрительного тракта, как следствие – ухудшение зрительной функции и слепота [1]. Риск прогрессирования потери полей зрения у пациентов снижается на 10–15 % при снижении ВГД всего на 1 мм рт. ст. [3].

Выделяют две большие группы препаратов, снижающих офтальмотонус. Первая группа включает препараты, улучшающие дренаж ВВ (аналоги простагландинов, например, латанопрост), которые способны понизить офтальмотонус на 30–35 % от исходного уровня за счет активации увеосклерального пути через простагландиновые рецепторы и расслабить гладкомышечные клетки трабекулярной сети [3]. Однако ряд пациентов ввиду своих генетических особенностей не восприимчивы к данному препарату [4].

Также отток ВВ можно стимулировать воздействием М-холиномиметиков на соответствующие рецепторы, например, пилокарпин способен снизить офтальмотонус на 20–25 % от исходных значений. Но данный препарат вызывает ряд системных (повышенная потливость, тошнота, одышка и др.) и местных (затуманивание зрения, ухудшение ночного зрения) побочных явлений.

Ко второй группе относятся препараты, угнетающие образование ВВ. Сюда относятся β -адреноблокаторы, например, тимолол, способный снижать уровень офтальмотонуса на 20–25 % от исходного уровня за счет блокады β 1-, β 2-адренорецепторы цилиарного тела [3, 5].

Данный препарат также всасывается в системный кровоток и влечет ряд нежелательных побочных реакций, таких как бронхоспазм и брадикардия, которые могут угрожать жизни пациента [6].

Таким образом, несмотря на большое количество противоглаукомных препаратов, остается актуальным поиск новых средств с выраженным офтальмогипотензивным эффектом и минимальными суточными колебаниями ВГД, хорошо переносимых и высоко безопасных. В ранее проведенных исследованиях [7] среди изостеров мелатонина было выявлено соединение К-165, обладающее офтальмогипотензивными свойствами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение возможности изостера мелатонина, соединения К-165, снижать внутриглазное давление у старых животных с повышенным офтальмотонусом, оценка его местнораздражающего действия и цитотоксических свойств.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Все манипуляции с лабораторными животными и условия их содержания проводились с соблюдением всех требований лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», [ГОСТ 33044-2014]. Все экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с требованиями действующего «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.Н., 2012), со статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 31, ст. 4161) и согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Межгосударственный стандарт [ГОСТ 33044-2014] и Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Все методические подходы использовались в соответствии с требованиями в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.)). Процедуры с участием лабораторных животных осуществлялись в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей». Экспериментальное исследование одобрено этическим комитетом (справка № 2022/043 от 02.12.2022 года).

Исследование было выполнено на 40 старых белых беспородных крысах обоих полов [масса 400–530 г, возраст (24 ± 1) мес.] и уровнем ВГД >16 мм рт. ст. и 15 нелинейных морских свинок (масса 220–300 г, возраст 5 мес.) В ходе работы изучен изостер мелатонина – соединение К-165, синтезированный на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ имени М.В. Ломоносова. В качестве препарата сравнения исследовался мелатонин (НАО «Северная звезда», Россия.)

На первом этапе проводили измерение исходного значения офтальмотонуса при помощи тонометра (Tonovet ICare, Финляндия). В экспериментальные группы включали животных старше двух лет, уровень ВГД у которых свыше 16 мм рт. ст.

Все животные были разделены на следующие группы:

- исследуемая группа 1 (контроль): интактные животные ($n = 10$);
- исследуемая группа 2 (контроль): старые животные с повышенным ВГД ($n = 10$);
- исследуемая группа 3 (опыт): старые животные с повышенным ВГД ($n = 10$);
- исследуемая группа 4 (препарат сравнения) ($n = 10$).

В качестве растворителя соединения К-165 и мелатонина использовалась деионизированная вода. Соединение К-165 и мелатонин, после разведения в деионизированной воде, закапывали животным однократно в тестовый (правый) глаз по 50 мкл 0,4%-го раствора. Левый глаз каждого животного выступал в качестве контрольного, в него производилась инстилляционная 30 мкл деионизированной воды. Далее осуществляли тонометрию через 60, 120 и 180 мин.

Полученные данные обрабатывали в программе Microsoft Excel 2020 и GraphPad Prism 8.0.

Для исключения возможного негативного влияния на результаты исследования циркадных биоритмов все экспериментальные исследования проводились в одинаковые интервалы времени (с 9.00).

Оценка местнораздражающего действия К-165 осуществлялась на морских свинках [8]. Изучаемое соединение было использовано в дозах, эквивалентных поступающим в организм животного при ЭД50 или 10-кратной ЭД50 (соответственно, 0,2%-й и 2%-й суспензий), для проведения конъюнктивальной пробы.

Для этого глазной пипеткой в тестовый глаз производили инстилляцию 1 капли 0,2%-го и 2%-го водного раствора исследуемых веществ под верхнее веко животных. В контрольный глаз производили инстилляцию 1 капли дистиллированной воды.

Реакцию учитывали через 15 мин, 24 ч, оценивая в баллах по следующей шкале:

0 – полное отсутствие проявлений раздражающего действия;

1 – легкое покраснение слезного протока;

2 – покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице;

3 – покраснение всей конъюнктивы и склеры, реакция сопровождается почесыванием, возможно развитие гнойного воспаления. [2].

Цитотоксичность изучалась на клетках линии HepG2 (гепатоцеллюлярной карциномы человека) (CLS CellLinesService).

Принимая во внимание величину концентрации изучаемых веществ 0,1–0,4 %, демонстрирующую основное фармакодинамическое действие, диапазон тестируемых концентраций при изучении цитотоксичности составлял 0,00130 ммоль/л, достигая рабочих концентраций. В случае образования пересыщенных концентраций исследовалась суспензия, содержащая эквивалентное количество вещества. Использовали методику МТТ-теста [9] в модификации [10].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения MARS Data Analysis Software, GraphPad Prism v.7.0 и Microsoft Office Excel 16 с расчетом показателя % выживаемости клеток в каждой изученной концентрации и концентрации, вызывающей цитостатический эффект на 50 % (CC50).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что уровень ВГД в контрольной группе старых животных был выше, чем в группе интактных животных, на 50 % (табл. 1).

Таблица 1

Влияние соединения К-165 на уровень внутриглазного давления в разных группах животных ($M \pm \sigma$)

Группы	ВГД, мм рт. ст., 180 мин
Группа 1 (интактные)	$11,11 \pm 0,44$
Группа 2 (старые животные)	$16,70 \pm 0,21^*$
Группа 3 (К-165)	$13,2 \pm 0,6^{\#}$
Группа 4 (мелатонин)	$15,00 \pm 0,35$

* Показатели статистически значимо отличаются от группы контроля (интактные) при $p < 0,05$; t -критерий Стьюдента;

[#] показатели статистически значимо отличаются от контрольной группы старых животных при $p < 0,05$; t -критерий Стьюдента.

В опытной группе (К-165) уровень ВГД под действием исследуемого соединения снизился на 21 % по сравнению с контрольной группой старых животных. У животных, которым вводили мелатонин, наблюдалась тенденция снижения ВГД.

Установлено, что соединение К-165 максимально снижает уровень офтальмотонуса к 3-му часу исследования, не оказывая похожего эффекта в коллатеральном глазу, что свидетельствует об отсутствии резорбтивного эффекта.

Исследуемое соединений К-165 также было изучено на возможность оказывать местнораздражающее действие на конъюнктиву глаз морских свинок. В результате было показано, что соединения К-165 в концентрациях 0,2 % и 2 % не имеет собственно раздражающего действия на конъюнктиву. После закапывания соединения К-165 в любой из исследуемых концентраций у лабораторных животных отсутствовала гиперемия конъюнктивы, слизистое отделяемое и рефлекторное почесывание глаз.

Оценка цитотоксических свойств проводилась с использованием методики МТТ-теста на линии клеток НерG2. В результате исследования были установлены величины цитотоксической концентрации, вызывающей снижение метаболической активности клеток

на 50 % для каждого вещества. Результаты предоставлены в табл. 2, рис. Показано, что величина средней цитотоксической концентрации превышает величину 100 мкМ как для соединения К-165 ($R^2 = 0,9$), так и для мелатонина ($R^2 = 0,9$) после 48 часовой инкубации в МТТ-тесте, что соответствует веществам с низкой цитотоксичностью.

Таблица 2

Величина цитотоксической концентрации
для каждого исследуемого вещества

Шифр	Величина CC_{50} , ммоль/л	R^2
К-165	0,114	0,9
Мелатонин	4,700	0,9

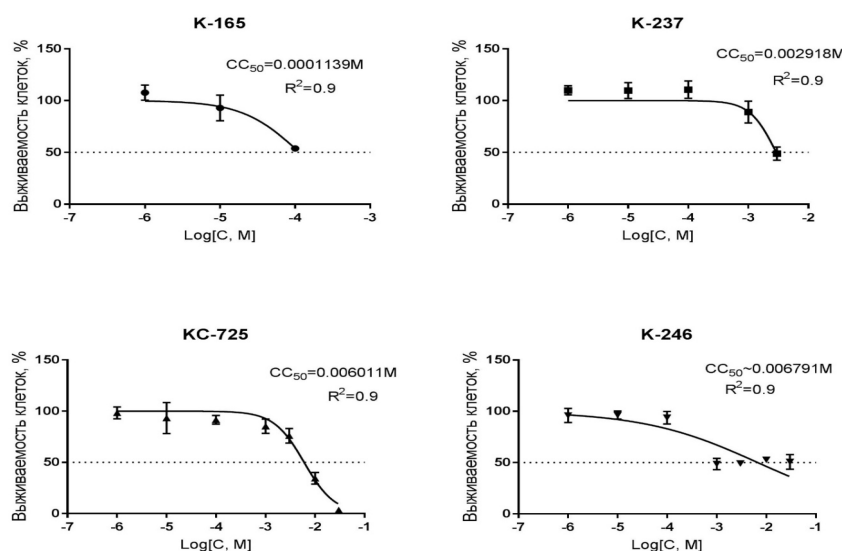


Рис. Влияние соединений К-165 в концентрациях 0,001–30 ммоль/л на метаболическую активность (жизнеспособность) клеток линии НерG2 при 48 часовой инкубации в МТТ-тесте

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производное 3-арилиден-2-оксиндола соединения К-165 в концентрации 0,4 % выражено снижает уровень ВГД у старых животных при однократном введении к 3-му часу исследования, превосходя по активности мелатонин. Также данное соединение не оказывает похожего эффекта в коллатеральном глазу, что свидетельствует об отсутствии резорбтивного эффекта. Соединение К-165 не раздражает конъюнктиву глаза и имеет низкую цитотоксичность, что делает его перспективным для дальнейших исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Панов А.А., Акопян В.С., Семенова Н.С. Патогенез увеличения внутриглазного давления при первичной открытоугольной глаукоме: обзор литературы. *ГЛАЗ*. 2021;23(4):23–30.

2. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Архаров М.А. и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2022;22(1):3–10.

3. Федорина Е.В. Классификация лекарственных препаратов для лечения глазных заболеваний. *Медицина и здравоохранение в современном обществе: сборник*. 2020:20–23.

4. Цвирко Н.И., Балаян А.С. Генетические факторы первичной открытоугольной глаукомы. *Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации*. 2018:38–40.

5. Сафронова Е.С., Волков С.А. Холинергические лекарственные средства. М-холиномиметики (часть 1). *Медицинские науки: вопросы теории и практики*. 2020:44–49.

6. Александрова Э.Г. Побочные реакции при использовании средств для лечения глауком. *Новые технологии*

в офтальмологии 2021: материалы Республиканской научно-практической конференции. 2021:15–19.

7. Спасов А.А., Науменко Л.В., Яковлев Д.С. и др. Производные 3-арилден-2-оксиндола как аналоги мелатонина, обладающие антиоксидантными свойствами и снижающие внутриглазное давление. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(4):94–103. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-94-103.

8. Миронов А.Н. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств. Т.1. М.: ФГБУ «НЦЭМСП», 2012. 942 с.

9. Яковлев Д.С., Султанова К.Т., Золотова Е.А. и др. Оптимизация МТТ-теста для определения цитотоксичности новых химических соединений на клеточной линии MCF-7. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2020;1:58–61.

10. Саватеев К.В., Русинов В.Л., Котовская С.К. и др. Нитроазолопиримидины: влияние на аденозиновый рецептор A1 и внутриглазное давление у крыс. *Биоорганическая химия*. 2022;48(4):479–485.

REFERENCES

1. Panov A.A., Akopyan V.S., Semenova N.S. Pathogenesis of increased intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: Literature Review. *The EYE*. 2021; 23(4):23–30. (In Russ.).

2. Movsisyan A.B., Kuroedov A.V., Arharov M.A. et al. Epidemiological analysis primary open-angle glaucoma incidence and prevalence in Russia. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya = Russian Medical Journal. Clinical ophthalmology*. 2022;22(1):3–10. (In Russ.).

3. Fedorina E. V. Classification of drugs for the treatment of eye diseases. *Medicina i zdravoohranenie v sovremennom obshchestve: sbornik = Medicine and healthcare in modern society: collection*. 2020:20–23. (In Russ.).

4. Cvirko N.I., Balayan A.S. Genetic factors of primary open-angle glaucoma. *Fundamental'nye i prikladnye nauchnye issledovaniya: aktual'nye voprosy, dostizheniya i innovatsii = Basic and applied scientific research: current issues, achievements and innovations*. 2018:38–40. (In Russ.).

5. Safronova E.S., Volkov S.A. Cholinergic drugs. M-cholinomimetics. Part 1. *Meditsinskie nauki: voprosy teorii i praktiki = Medical Sciences: Issues and Practice*. 2020:44–49. (In Russ.).

6. Aleksandrova E.G. Side reactions when using glaucoma treatment agents. *Novye tekhnologii v oftal'mologii 2021: materialy Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii = New technologies in ophthalmology 2021: materials of the Republican Scientific and Practical Conference*. 2021:15–19. (In Russ.).

7. Spasov A.A., Naumenko L.V., Yakovlev D.S. et al. 3-arilidene-2-oxyndole derivatives as melatonin analogues with antioxidant and intraocular pressure lowering properties. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(4):94–103 (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-94-103.

8. Mironov A.N. Guidelines for Preclinical Drug Research. Vol. 1. Moscow; FGBU «NCEMSP», 2012. 942 p. (In Russ.).

9. Yakovlev D.S., Sultanova K.T., Zolotova E.A. et al. Optimization of the MTT test to determine the cytotoxicity of new methods on the MCF-7 cell line. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2020;1:58–61. (In Russ.).

10. Savateev K.V., Rusinov V.L., Kотовская S.K. et al. Nitroazolopyrimidines: effects on adenosine A1 receptors and intraocular pressure in rats. *Bioorganicheskaya khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2022;48(4):479–485. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Александр Александрович Спасов – доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aspasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Людмила Владимировна Науменко – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; milanaumenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>

Алена Сергеевна Таран – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alena-beretta-taran@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8477-254X>

Алина Михайловна Чебанько – старший лаборант кафедры фармакологии и биоинформатики, соискатель, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alina.chebanko@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3140-5040>

Умида Махсатовна Ибрагимова – ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, соискатель, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; iuida@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9141-4417>

Дмитрий Сергеевич Яковлев – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; dypharm@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8980-6016>

Мария Сергеевна Пшеничникова – старший лаборант учебной лаборатории кафедры фармакологии и биоинформатики, соискатель, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mariseryogina179802@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2043-8283>

Надежда Манжиевна Щербакова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; scherbakovanm@yandex.ru

Наталья Александровна Лозинская – кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; natalylozinskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2518-3694>

Елена Николаевна Безсонова – аспирант, техник первой категории кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; elena.bezsonova@chemistry.msu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9804-5447>

Статья поступила в редакцию 12.11.2024; одобрена после рецензирования 09.02.2025; принята к публикации 21.02.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexander A. Spasov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; aspasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Lyudmila V. Naumenko – MD, Professor, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; milanaumenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>

Alyona S. Taran – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alena-beretta-taran@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8477-254X>

Alina M. Chebanko – Senior Laboratory Assistant at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Candidate, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alina.chebanko@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3140-5040>

Umida M. Ibragimova – Assistant Professor at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, PhD candidate, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [iumida@list.ru](mailto:iyumida@list.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9141-4417>

Dmitry S. Yakovlev – MD, Professor, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dypharm@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8980-6016>

Maria S. Pshenichnikova – Senior Laboratory Assistant at the Educational Laboratory of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Candidate, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mariyseryogina179802@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2043-8283>

Nadezhda M. Shcherbakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; scherbakovanm@yandex.ru

Natalia A. Lozinskaya – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; natalylozinskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2518-3694>

Elena N. Bezsonova – Postgraduate student, Technician of the first category of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; elena.bezsonova@chemistry.msu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9804-5447>

The article was submitted 12.11.2024; approved after reviewing 09.02.2025; accepted for publication 21.02.2025.