

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕСА КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВЫСОКОЖИРОВОЙ И СТЕРОИДНОЙ НАГРУЗКИ ПРИ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ОРИГИНАЛЬНЫМИ ДЕРИВАТАМИ ТИЕНО[2,3-В]ХИНОЛИНА И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

¹ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии», г. Воронеж
394051, г. Воронеж, ул. Юлюса Янониса, 17а

²Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь
295007, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4

³Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск
91045, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1г

⁴Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

⁵Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины ВГМУ
им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, г. Воронеж
394066, г. Воронеж, Московский проспект, д. 185а

Кетова Е.С.¹, Мязина А.В.², Бибик Е.Ю.³, Кривоколыско С.Г.³, Батищева Г.А.⁴, Шишкина В.В.⁵

Резюме

Введение. В настоящее время особую актуальность приобретает проблема эффективной и безопасной фармакологической коррекции алиментарного ожирения и сопутствующих ему состояний. Новые производные тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина оказываются перспективными в данном направлении, что стимулирует к их изучению *in silico* и *in vivo*.

Цель исследования. Изучение *in vivo* влияния новых производных тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина на динамику веса половозрелых крыс линии Wistar после моделирования алиментарного ожирения и метаболических нарушений.

Методы. Путем проведения виртуального биоскрининга с помощью программного обеспечения Swiss Target Prediction были отобраны 3 образца производных тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020, синтезированные на базе НИИ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля. Далее на 48 половозрелых крысах линии Wistar моделировали алиментарное ожирение и симптомокомплекс метаболических нарушений, вызванных введением дексаметазона. В течение 8 недель животные в дополнение к суточному рациону получали избыточное количество пальмового масла, затем внутрибрюшинно дексаметазон 0,125 мг/кг на протяжении 13 дней. По истечении данного периода крысам проводили фармакологическую коррекцию метаболических нарушений новыми производными тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина, вводимыми ежедневно внутрижелудочно из расчета 1 мг/кг в течение 14 дней. Группу сравнения составил метформин.

Результаты. Установлено, что длительное высокожировое питание крыс приводит к развитию ожирения. Последующее введение дексаметазона ассоциировано со снижением массы тела животных, однако отмена глюкокортикоидов приводила к набору веса. При применении новых производных тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина отмечается менее интенсивное увеличение массы тела крыс после отмены дексаметазона, в отличие от препарата сравнения. Так, средний вес животных после приема новых соединений был на 10% меньше массы крыс после фармакологической коррекции метформинном.

Заключение. Новые производные тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина показали свою перспективность касательно влияния на массу тела, что создает необходимость их дальнейшего доклинического изучения.

Ключевые слова: алиментарное ожирение, высокожировое питание, глюкокортикостероиды, метаболические нарушения, новые производные тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина.

WEIGHT ASSESSMENT OF RATS AFTER PROLONGED HIGH-FAT AND STEROID LOAD WITH PHARMACOCORRECTION WITH ORIGINAL THIENO[2,3-B]QUINOLINE AND 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES

¹LLC «Clinic of DermatoOncology and Cosmetology», Voronezh
394051, Voronezh, Yulyusa Yanonisa Str., 17a

²Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol
295007, Simferopol, Academician Vernadsky Ave., 4

³Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk
91045, Lugansk, 50 Years of Defense of Lugansk Quarter, 1g

⁴Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh
394036, Voronezh, Studencheskaya Str., 10

⁵Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh
394066, Voronezh, Moskovskij Ave., 185a

Ketova E.S.¹, Myazina A.V.², Bibik E.Yu.³, Krivokolysko S.G.³, Batishcheva G.A.⁴, Shishkina V.V.⁵

Abstract

Introduction. Currently, the problem of effective and safe pharmacological correction of alimentary obesity and its concomitant conditions is of particular relevance. New derivatives of thieno[2,3-b]quinoline and 1,4-dihydropyridine are promising in this direction, stimulating their study *in silico* and *in vivo*.

Research aim: *In vivo* study of the effect of new derivatives of thieno[2,3-b]quinoline and 1,4-dihydropyridine on the weight dynamics of adult Wistar rats after modeling alimentary obesity and metabolic disorders.

Methods Three samples of thieno[2,3-b]quinoline and 1,4-dihydropyridine derivatives with laboratory codes AZ-383, AZ-257, AZ-020 synthesized on the basis of NIL were selected by virtual bioscreening using SwissTargetPrediction software. In addition, alimentary obesity and a complex of metabolic disorders caused by the administration of dexamethasone were modeled in 48 mature Wistar rats. Within 8 weeks, in addition to the daily diet, the animals received an excess amount of palm oil, then 0,125 mg / kg intraperitoneally dexamethasone for 13 days. After this period, rats underwent pharmacological correction of metabolic disorders with new derivatives of thieno[2,3-b]quinoline and 1,4-dihydropyridine administered daily intragastrically at the rate of 1 mg/kg for 14 days. The comparison group consisted of metformin.

Results. Long-term high-fat nutrition in rats leads to the development of obesity. Subsequent administration of dexamethasone was associated with a decrease in the body weight of the animals; however, the elimination of glucocorticoids led to weight gain. When new derivatives of thieno[2,3-b]quinoline and 1,4-dihydropyridine were used, a less intense increase in body weight was observed in rats after dexamethasone, in contrast to the reference drug. Therefore, the average weight of the animals after taking new compounds was 10% less than the weight of the rats after pharmacological correction with metformin.

Conclusion. New derivatives of thieno[2,3-b]quinoline and 1,4-dihydropyridine have shown promise in terms of effect on body weight, which leads to the need for further preclinical studies.

Keywords: alimentary obesity, high-fat diet, glucocorticosteroids, metabolic disorders, new derivatives of thieno[2,3-b]quinoline and 1,4-dihydropyridine.

Введение

В настоящее время отмечается стойкая тенденция к увеличению распространенности избыточной массы тела и ожирения среди населения [1-3]. Одной из причин этого может быть уменьшение количества свежих пищевых продуктов и увеличение доли пальмового масла для удешевления их производства. Кроме того, высокий уровень рентабельности производства продуктов на основе пальмового масла связан с длительным сроком хранения и возможностью иметь необходимое агрегатное состояние при комнатной температуре, а, следовательно, и товарный вид [4]. Именно эти факторы послужили экспансии этого ингредиента в пищевой промышленности.

В структуре заболеваемости в современном мире превалирует алиментарное ожирение, связанное с избыточным поступлением энергетических ресурсов в организм человека [5-7]. Также на липидный обмен оказывают влияние применяемые при различных заболеваниях препараты из группы глюкокортикоидов [8-10]. С 2019 года увеличилось использование этих лекарственных средств в связи с появлением новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS COV-2 и применением глюкокортикоидов при ее средней степени тяжести и тяжелом течении [11]. Ожирение ассоциировано с коморбидной патологией, сопутствующими заболеваниями и состояниями, такими как ранние нарушения

углеводного обмена, сахарный диабет 2 типа и дислипидемии [12-15]. Глюкокортикоидная терапия, обеспечивающая выраженный противовоспалительный эффект, также связана с возникновением гипергликемии и дислипидемии [16, 17].

Основной задачей, которая стоит перед фармакологами в отношении коррекции симптомокомплекса, составляющего метаболический синдром, является поиск препаратов, способных оказывать действие одновременно на несколько мишеней, тем самым способствуя регуляции углеводного и липидного обмена, а также снижению массы тела [16]. Производные альфа-цианотиоацетамида, синтезированные нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля, оказываются перспективными для решения данной задачи [18, 19]. С помощью программ виртуального биоскрининга отобраны 3 образца с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020, которые с учетом предполагаемых биомишеней прогностически способны оказать положительное влияние на массу тела, углеводный и липидный обмен.

Целью исследования являлось изучение *in vivo* влияния новых производных альфа-цианотиоацетамида из ряда дериватов тиено[2,3-b]хинолина и 1,4-дигидропиридина на динамику веса половозрелых крыс линии Wistar после длительной высокожировой и стероидной нагрузки.

Материалы и методы

Эксперимент реализован в НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ на 48 половозрелых крысах линии Wistar начальной массой 234,9±5 г., поступивших из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Опыты осуществлялись в строгом соответствии с принципами биоэтики Хельсинской декларации, с учетом изменений, принятых 64-й Генеральной Ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013), а также правилами лабораторной практики (GLP), требованиями ФЗ РФ от 14.05.1993 N 4979-1 «О ветеринарии» (с изменениями от 02.07.2021), ГОСТа 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Дизайн эксперимента был рассмотрен и одобрен на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, протокол №5 от 18.10.2022 г.

Сформированы следующие группы животных: интактная – крысы получали стан-

дартный суточный рацион и воду в свободном доступе, контрольная – животным которой суточный рацион дополняли избыточным количеством пальмового масла из расчета 30 г/кг в течение 8 недель, затем с 57 дня от начала эксперимента крысам внутрибрюшинно вводили дексаметазон 0,125 мг/кг на протяжении 13 дней. Далее выделены 3 экспериментальные группы, крысам которых после моделирования метаболических нарушений путем длительного высокожирового питания и введения дексаметазона осуществляли фармакологическую коррекцию новыми производными тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина. Экспериментальные группы №1, 2, 3 получали соединения с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 (рис. 1, 2, 3) соответственно. Соединения вводили внутривентрикулярно через зонд из расчета 1 мг/кг веса животных ежедневно в течение 14 дней.

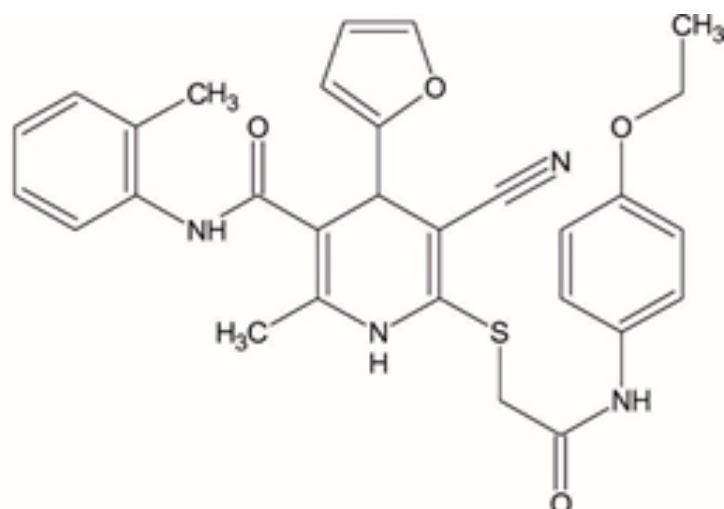


Рисунок 1. Производное 1,4-дигидропиридина с лабораторным шифром AZ-383

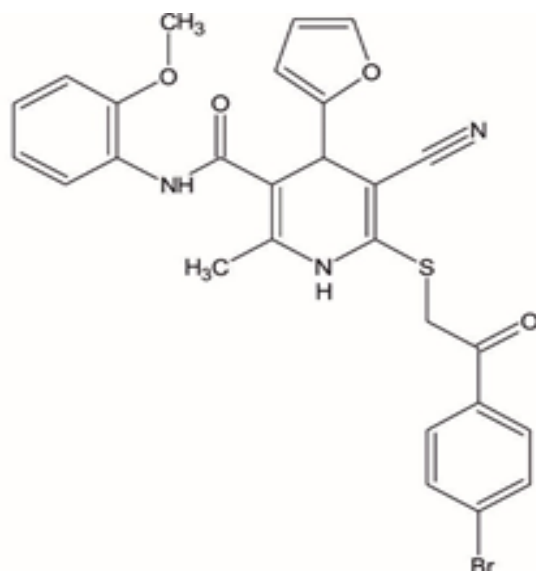


Рисунок 2. Производное 1,4-дигидропиридина с лабораторным шифром AZ-257

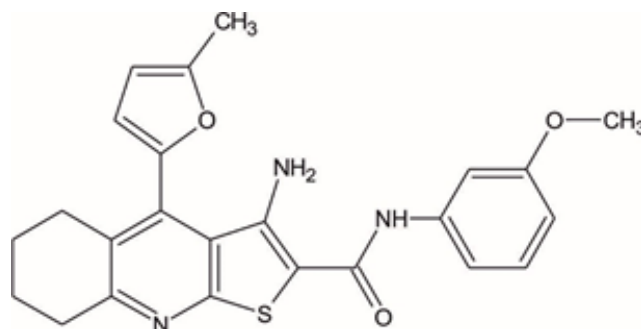


Рисунок 3. Производное тиено[2,3-в]хинолина с лабораторным шифром AZ-020

Для данных соединений путем осуществления виртуального биоскрининга при помощи программ Swiss Target Prediction определены следующие потенциальные биомишени, способствующие влиянию на массу тела: орексиновые рецепторы типа 1, 2, рецепторы желчных кислот, связанные с G-белком 1, глюкозозависимые инсулинотропные рецепторы, каннабиноидные рецепторы CB1, рецепторы нейропептида Y типа 5, ацетил-Коэнзим А-карбоксилаза и рецепторы грелина.

Группу сравнения составили животные, которым после моделирования метаболических нарушений высокожировой и дексаметазоно-вой нагрузкой в течение 2 недель осуществлялась фармакологическая коррекция метформином из расчета 300 мг/кг веса.

В ходе эксперимента проводилось еженедельное взвешивание животных с последующим формированием таблицы для изучения динамики изменения массы тела. Статистическую обработку данных осуществляли с применением программного пакета Microsoft Excel XP. Статистически достоверными считали отличия между группами при $p < 0,05$.

Результаты

Показатели веса подопытных животных всех групп в динамике наблюдения при экспериментальном моделировании метаболических нарушений с помощью длительной жировой и стероидной нагрузки и последующей фармакологической коррекции представлены на рисунке 4.

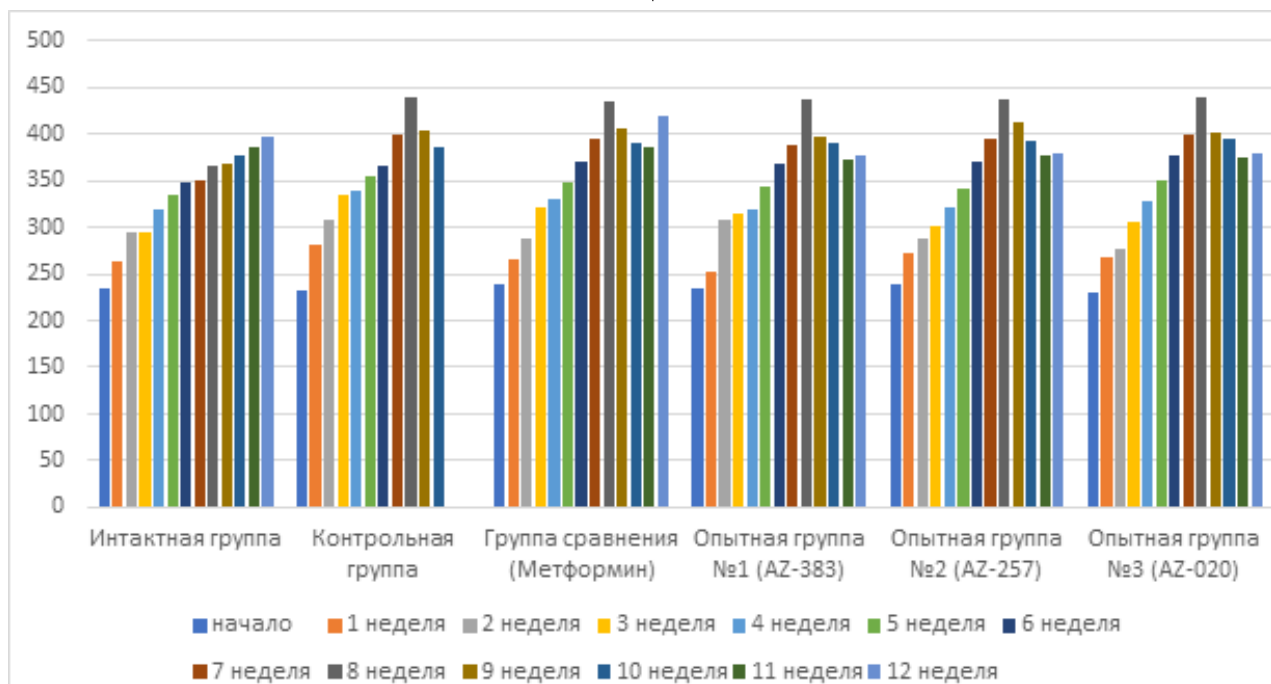


Рисунок 4. Динамика массы тела половозрелых крыс линии Wistar в соответствии с дизайном эксперимента

Изначально статистически значимых различий в весе между группами не отмечалось. Однако, длительный, в течение 8 недель, прием избыточного количества пальмового масла привел к развитию у половозрелых крыс линии Wistar алиментарного ожирения. Их масса тела на 20% превышала вес животных интактной группы аналогичного возраста (439 ± 14 г. по сравнению с 366 ± 13 г.). Последующее применение

дексаметазона на протяжении 13 дней привело к снижению массы тела животных до 10% от значений, зарегистрированных до начала введения глюкокортикоида. Прекращение введения дексаметазона сопровождалось прогрессированием набора веса крысами.

В экспериментальных группах на этапе фармакологической коррекции под влиянием новых производных альфа-цианотиоацетамида

отмечен менее интенсивный набор массы тела животными. Так, введение производного 1,4-дигидропиридина с лабораторным шифром AZ-383 на протяжении 14 дней способствовало тому, что вес животных этой группы зафиксирован на уровне 378±12г. Применение нового гетероциклического соединения с лабораторным шифром AZ-257 привело к тому, что масса тела крыс этой экспериментальной группы составила 380±10 г. Фармакологическая коррекция метаболических нарушений на протяжении 2

недель новым дериватом тиено[2,3-b]хинолина с лабораторным шифром AZ-020 привела к показателю массы подопытных животных, равному 379±11 г.

В группе сравнения зарегистрирован следующий результат: по прошествии 14 дней фармакологической коррекции метформином вес животных составил 419±14 г. Это значение достоверно ($p < 0,05$) на 10% превышает массу тела экспериментальных крыс (рис. 5).

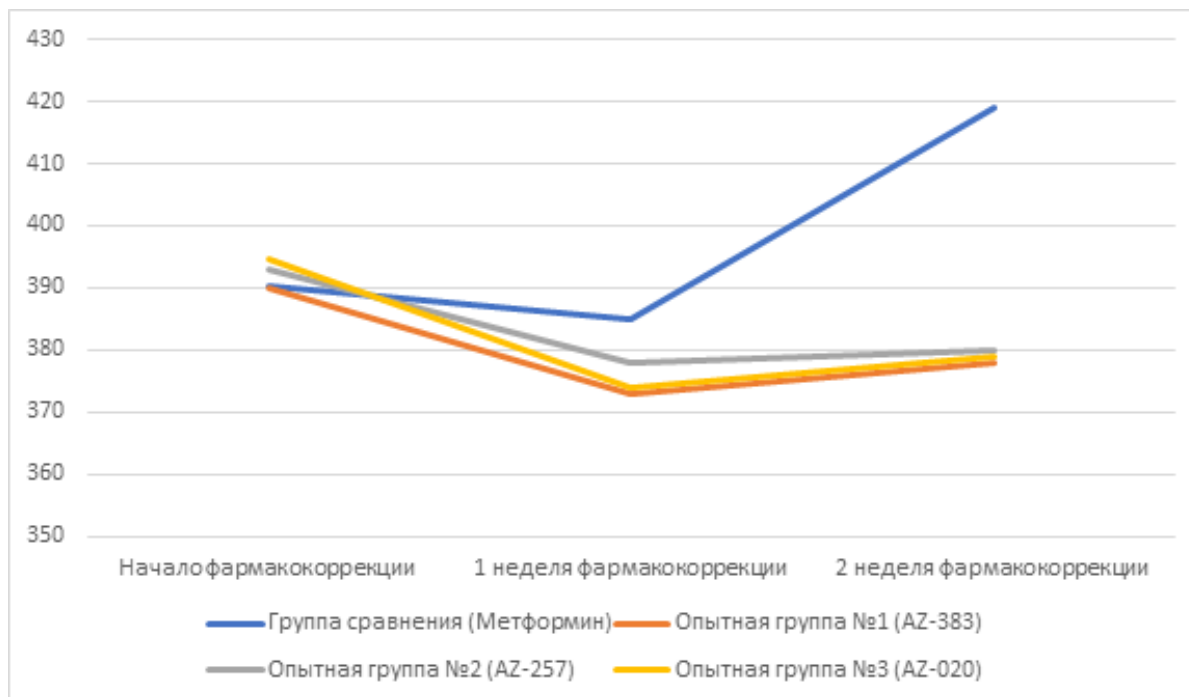


Рисунок 5. Динамика изменения массы тела животных на этапе фармакологической коррекции

Таким образом, определяется отчетливая тенденция положительного влияния новых производных альфа-цианотиоацетамида на динамику веса животных, проявляющаяся менее интенсивным набором массы тела после отмены глюкокортикоидов при фармакологической коррекции оригинальными дериватами тиено[2,3-b]хинолина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020.

Обсуждение

В последние годы актуальным становится поиск, изучение *in silico* и *in vivo* новых соединений, имеющих несколько точек приложения и способных оказывать положительное действие одновременно на липидный и углеводный обмен.

В экспериментальных исследованиях, описанных в работе Бибики Е.Ю. и соавт., указано, что скрининговые исследования 9 новых органических соединений проведены на модели высокожировой диеты с использованием пальмового масла [20]. Выявлено наличие свойств потенциального фармакокорректора алиментарного ожирения у 3',9'-dibenzyl-6'-selenoxo-3',4',9',10'-tetrahydro-2'H-spiro[cyclohexane-1,12'-[1,3,5,9]tetraaza[7,11]-methano[1,3,5]triazino[1,2-a][1,5]diazocine]-7',11'(6'H,8'H)-dicarbonitrile.

Изученные нами в эксперименте на половозрелых крысах линии Wistar новые производные

альфа-цианотиоацетамида с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020, благодаря своему действию на рецепторы и ферменты, участвующие в регуляции углеводного и липидного обмена, процессах насыщения, оказывают положительное влияние на динамику массы тела. Фармакологическая коррекция дериватами тиено[2,3-b]хинолина и 1,4-дигидропиридина смоделированных нами комплексных метаболических нарушений ассоциирована с менее интенсивным набором веса после отмены дексаметазона у крыс, в отличие от препарата группы сравнения метформина. Выявленная тенденция позволяет считать перспективными производные альфа-цианотиоацетамида с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 в качестве потенциальных средств для фармакотерапии алиментарного ожирения.

Заключение

Экспериментальные исследования, проведенные *in vivo*, показали отчетливое положительное влияние на динамику веса крыс с алиментарным ожирением и стероидной нагрузкой у производных альфа-цианотиоацетамида с лабораторными шифрами:

AZ-383 5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-

N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide,

AZ-257 6-[[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio]-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide,

AZ-020 3-amino-N-(3-methoxyphenyl)-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinoline-2-carboxamide.

Под действием новых дериватов тиено[2,3-b]хинолина и 1,4-дигидропиридина отмечался менее интенсивный в сравнении с метформинном набор массы тела после отмены дексаметазона. Полученные данные являются основанием необходимости дальнейшего исследования фармакодинамических эффектов новых производных тиено[2,3-b]хинолина и 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 в отношении влияния на липидный и углеводный обмен.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Усенко Г.А., Усенко А.Г., Васендин Д.В. и др. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения. Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. 2014; Сер. 11(1): 133-141.
2. Ундицева С.И., Сереброва В.Ю. Ожирение и другие нарушения метаболизма липидов. Томск. 2008: 326.
3. Лузина Е.В., Томина Е.А., Жилина А.А. Ожирение и заболевания органов пищеварения. Клиническая медицина. 2013; 6: 63-67.
4. Терещук Л.В., Мамонтов А.С., Старовойтова К.В. Продукты фракционирования пальмового масла в производстве спредов. Техника и технология пищевых производств. 2014; 3: 79-83.
5. Амлаев К.Р., Дахкильгова Х.Т. Ожирение: эпидемиология, этиопатогенез, коморбидность, диагностика и лечение. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15(3): 434-439. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15104>
6. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Ефимов О.И. Абдоминальное ожирение: клинико-социальные аспекты проблемы. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 28-32. <https://doi.org/10.14341/omet2012228-32>
7. Бибик Е.Ю., Золотаревская М.В., Тильченко Д.А. Эффективность и безопасность средств фармакотерапии алиментарного ожирения на современном этапе (обзор литературы). Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019; 17(1): 77-85.
8. Gonzalez-Gonzalez J.G. et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2013; 5: 18. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-18>
9. Van Raalte D.H., Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? Netherlands Journal of Medicine. 2014; 72(2): 62-72.
10. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и др. Стероидно-индуцированный диабет:

современный взгляд на проблему и возможности терапии. Научное наследие. 2021; 70: 35-41.

11. Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Доктор. Ру. 2021; 20(2): 11-20. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20>

12. Заикина С.А. Лечение метаболического синдрома. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016; 1: 357-361.

13. Яргин С.В. Некоторые аспекты лекарственной терапии сахарного диабета 2-го типа у лиц с избыточной массой тела. Международный эндокринологический журнал. 2019; 15(5): 410-418.

14. Qi X.Y. et al. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. Cardiovascular diabetology. 2018; 17(1): 1-20. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0777-x>

15. Guerrero-García J.D.J. et al. Multiple sclerosis and obesity: possible roles of adipokines. Mediators of Inflammation. 2016; 24. <https://doi.org/10.1155/2016/4036232>

16. Инчина В.И., Абдулвахид М.Д. Гипогликемический эффект липосомальной формы вилдаглиптина (галвуса) при дексаметазоновой гипергликемии у белых крыс. Вестник новых медицинских технологий. 2020; 2: 89-93.

17. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р. и др. Исследование роли полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм глюкокортикостероидов, в развитии бронхиальной астмы. Медицинская генетика. 2016; 1: 27-37.

18. Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д. и др. α-Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018: 224.

19. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями. Успехи химии. 2018; 87(1): 1-27. <https://doi.org/10.1070/RCLR4760>

20. Бибик Е.Ю., Шишилова Н.В., Хрусталева А.Н. и др. Скрининг средств для фармакоррекции алиментарного ожирения после избыточного потребления пальмового масла. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017; 2(62): 111-114. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2\(62\)-111-114](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2(62)-111-114).

References

1. Usenko G.A., Usenko A.G., Vasendin D.V. et al. Blood lipids, obesity and the level of complications of hypertension depending on the psychosomatic features of the patient and treatment. Vestnik (Herald) of St. Petersburg State University. 2014; Ser. 11(1): 133-141. (In Russ.)
2. Unditseva S.I., Serebrova V.Yu. Obesity and other disorders of lipid metabolism. Tomsk. 2008: 326. (In Russ.)
3. Luzina E.V., Tomina E.A., Zhilina A.A. Obesity and diseases of digestive organs. Clinical Medicine. 2013; 6: 63-67. (In Russ.)
4. Tereshchuk L.V., Mamontov A.S., Starovoiyova K.V. Products of palm oil fractionation in the production of spreads. Technique and technology of food production. 2014; 3: 79-83. (In Russ.)

5. Amlaev K.R., Dakhkilgova H.T. Obesity: epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity, diagnosis and treatment. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020; 15(3): 434-439. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15104>

6. Grinevich V.B., Sas E.I., Kravchuk Yu.A., Efimov O.I. Abdominal obesity: clinical and social aspects of the problem. *Obesity and metabolism*. 2012; 2: 28-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2012228-32>

7. Bibik E.Y., Zolotarevskaya M.V., Tilchenko D.A. Efficiency and safety of pharmacotherapy of alimentary obesity at the present stage (literature review). *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2019; 17(1): 77-85. (In Russ.)

8. Gonzalez-Gonzalez J.G. et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2013; 5: 18. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-18>

9. Van Raalte D.H., Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Netherlands Journal of Medicine*. 2014; 72(2): 62-72.

10. Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V. et al. Steroid-induced diabetes: a modern view of the problem and possibilities of therapy. *Scientific Legacy*. 2021; 70: 35-41. (In Russ.)

11. Andreeva A.V., Markova T.N., Antsiferov M.B. Peculiarities of management of patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Doctor. Ru*. 2021; 20(2): 11-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20>

12. Zaikina S.A. Treatment of metabolic syndrome. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2016; 1: 357-361. (In Russ.)

13. Yargin S.V. Some aspects of drug therapy of type 2 diabetes mellitus in persons with excess body weight. *International Journal of Endocrinology*. 2019; 15(5): 410-418. (In Russ.)

14. Qi X.Y. et al. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. *Cardiovascular diabetology*. 2018; 17(1): 1-20. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0777-x>

15. Guerrero-García J.D.J. et al. Multiple sclerosis and obesity: possible roles of adipokines. *Mediators of Inflammation*. 2016; 24. <https://doi.org/10.1155/2016/4036232>

16. Inchina V.I., Abdulvahid M.D. Hypoglycemic effect of liposomal form of vildagliptin (galvus) in dexamethasone hyperglycemia in white rats. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2020; 2: 89-93. (In Russ.)

17. Fedorova Y.Y., Karunas A.S., Murzina R.R. et al. Study of the role of polymorphic variants of genes responsible for glucocorticosteroid metabolism in the development of bronchial asthma. *Medical Genetics*. 2016; 1: 27-37. (In Russ.)

18. Magerramov A.M., Shikhaliev N.G., Dyachenko V.D. et al. α -Cyanothioacetamide. Moscow: Technosphere, 2018: 224. (In Russ.)

19. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaydenko V.G. Cyanothioacetamide is a polyfunctional reagent with great synthetic possibilities. *Advances in Chemistry*. 2018; 87(1): 1-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.1070/RCR4760>

20. Bibik E.Yu., Shipilova N.V., Khrustaleva A.N. et al. Screening of means for pharmacorection of alimentary obesity after excessive consumption of palm oil. *Bulletin of VolgGMU*. 2017; 2 (62):111-114. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2\(62\)-111-114](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2(62)-111-114).

sumption of palm oil. *Bulletin of VolgGMU*. 2017; 2 (62):111-114. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2\(62\)-111-114](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-2(62)-111-114).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кетова Елена Сергеевна, врач-эндокринолог, ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии», г. Воронеж. 394051, г. Воронеж, ул. Юлюса Янониса, 17а.

E-mail: ketova_elena@mail.ru.

Тел. +7 (905) 657-12-80

<https://orcid.org/0000-0002-4595-8103>

Информация об авторах

Мязина Анна Вадимовна, ассистент кафедры нормальной анатомии, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь.

E-mail: ketova_elena@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>

Бибик Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск.

E-mail: helen_bibik@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д.х.н., профессор, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; научный руководитель научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс», Луганский государственный университет им. Владимира Даля Луганской Народной Республики, г. Луганск.

E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Батищева Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

E-mail: bat13@mail.ru.

Шишкина Виктория Викторовна, к.м.н., доцент, директор НИИ ЭБМ, Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

E-mail: 4128069@gmail.ru

Contact information

Corresponding author: Elena S. Ketova, Endocrinologist, LLC «Clinic of DermatoOncology and Cosmetology», Russia, Voronezh.

394051, Voronezh, Julius Yanonis Str., 17a.

E-mail: ketova_elena@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4595-8103>.

Author information

Anna V. Myazina, Assistant of the Department of Normal Anatomy Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Russia, Simferopol.

E-mail: ketova_elena@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>

Elena Yu. Bibik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after Saint Luke, Lugansk.
E-mail: helen_bibik@mail.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Sergey G. Krivokolysko, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after Saint Luke; Head of the Research Laboratory «ChemEx», Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk.
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Galina A. Batishcheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh.
E-mail: bat13@mail.ru.

Victoria V. Shishkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State

Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh.
E-mail: 4128069@gmail.ru

*Поступила в редакцию 07.04.2023
Принята к публикации 28.06.2023*

Для цитирования: Кетова Е.С., Мязина А.В., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г., Батищева Г.А., Шишкина В.В. Оценка показателей веса крыс после длительной высокожировой и стероидной нагрузки при фармакокоррекции оригинальными дериватами тиено[2,3-*b*]хинолина и 1,4-дигидропиридина. *Бюллетень медицинской науки*. 2023; 3(31): 86-93. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-3-86>

Citation: Ketova E.S., Myazina A.V., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G., Batishcheva G.A., Shishkina V.V. Weight assessment of rats after prolonged high-fat and steroid load with pharmacocorrection with original thieno[2,3-*b*]quinoline and 1,4-dihydropyridine derivatives. *Bulletin of Medical Science*. 2023; 3(31): 86-93. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-3-86> (In Russ.)