

**Синтез новых гетероциклических производных (бензодиоксан-2-ил)метанола
и их влияние на внутриглазное давление крыс****А.А. Озеров^{1, 2}, Л.В. Науменко¹ ✉, А.С. Таран^{1, 2}, Д.С. Яковлев^{1, 2},
А.М. Чебанько¹, М.С. Пшеничникова^{1, 2}, Н.М. Щербакова¹,
Г.Н. Солодунова¹, Д.В. Мережкина¹, А.А. Спасов¹**¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель. Синтез новых соединений, изомеров мелатонина, и изучение их способности снижать внутриглазное давление. **Материалы и методы.** На основании ранее проведенного прогноза и по сходству с выбранными соединениями был осуществлен синтез новых соединений – изомеров мелатонина, имеющих 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксиновый цикл, соединенный линкером различного химического строения и длины с азотсодержащим гетероциклическим ядром. Структура синтезированных соединений доказана методом ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопии, чистота и индивидуальность – хроматографическими методами. Внутриглазное давление у лабораторных животных измеряли с помощью контактного ветеринарного тонометра Tonovet (Финляндия). Оценку цитотоксичности проводили с применением МТТ-теста на нормальных фибробластах кожи крысы. **Результаты.** Производные (бензодиоксан-2-ил)метанола снижали уровень ВГД в различной степени выраженности. Наибольшую активность проявило соединение VMA-22-37. При местном применении 0,4%-го раствора соединение снижало внутриглазное давление интактных крыс на 26,6 %, при этом не действуя на контрольный глаз. Данное соединение обладает также низкой цитотоксичностью. **Заключение.** Производные (бензодиоксан-2-ил)метанола являются перспективными для поиска соединений, способных снижать повышенное внутриглазное давление.

Ключевые слова: производные (бензодиоксан-2-ил)метанола, мелатонин, изомеры, внутриглазное давление**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/10.19163/1994-9480-2023-20-4-127-135>**Synthesis of new heterocyclic derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol
and their effect on rat intraocular pressure****A. A. Ozerov^{1, 2}, L. V. Naumenko¹ ✉, A. S. Taran^{1, 2}, D. S. Yakovlev^{1, 2},
A. M. Chebanko¹, M. S. Pshenichnikova^{1, 2}, N. M. Shcherbakova¹,
G. N. Solodunova¹, D. V. Merezhkina¹, A. A. Spasov¹**¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Objective: Synthesis of new compounds, melatonin isosters, and study of their ability to reduce intraocular pressure. **Materials and methods:** Based on the previously made forecast and on the similarity with the selected compounds, the synthesis of new compounds was carried out – melatonin isosters having a 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin cycle connected by a linker of various chemical structure with a nitrogen-containing heterocyclic core. The structure of the synthesized compounds was proved by ¹H- and ¹³C- NMR spectroscopy, purity and individuality – by chromatographic methods. Intraocular pressure in laboratory animals was measured using a contact veterinary tonometer Tonovet (Finland). Cytotoxicity was assessed using MTT test on normal rat skin fibroblasts. **Results:** Derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol reduced the level of IOP in varying degrees of severity. The VMA-22-37 compound showed the greatest activity. With topical application of a 0.4% solution, the compound reduced the intraocular pressure of intact rats by 26.6%, while not affecting the control eye. This compound also has low cytotoxicity. **Conclusion:** Derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol is promising for the search for compounds capable of reducing increased intraocular pressure.

Keywords: derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol, melatonin, isosters, intraocular pressure**Funding.** The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation and the Administration of the Volgograd Region, project 22-15-20025.

© Озеров А.А., Науменко Л.В., Таран А.С., Яковлев Д.С., Чебанько А.М., Пшеничникова М.С., Щербакова Н.М., Солодунова Г.Н., Мережкина Д.В., Спасов А.А., 2023

© Ozerov A.A., Naumenko L.V., Taran A.S., Yakovlev D.S., Chebanko A.M., Pshenichnikova M.S., Shcherbakova N.M., Solodunova G.N., Merezhkina D.V., Spasov A.A., 2023

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома в настоящее время является одной из ведущих причин необратимой слепоты в мире. Количество больных глаукомой даже по самым оптимистичным прогнозам будет непрерывно расти [1]. И также четко прослеживается тенденция к увеличению числа инвалидов по зрению вследствие глаукомы [2]. Несмотря на определенные успехи в изучении патогенеза и разработке терапии заболевания, снижение ВГД является первоочередной задачей терапии глаукомы [3]. Ранняя и успешная гипотензивная терапия существенно снижает опасность перехода офтальмогипертензии в развитую стадию глаукомы. В терапии глаукомы используется широкий арсенал препаратов с различным механизмом действия, однако местные и системные побочные реакции на антиглаукомные препараты доставляют пациенту больше беспокойств, чем сами симптомы заболевания, поэтому поиск новых противоглаукомных веществ является значимым и актуальным. Известно, что аналоги мелатонина, его изомеры (индолы, оксиндолы, бензимидазолы, хиноксалины, хиназолины, пиразолы и т.д.) имеют сродство к мелатониновым рецепторам и являются перспективными для поиска среди них соединений, способных снижать ВГД.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез новых соединений, изомеров мелатонина, и изучение их способности снижать внутриглазное давление.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования. Смесь исходного (бензодиоксан-2-ил)метанола(1), п-толуолсульфохлорида и пиридина при молярном соотношении 1,00 : 1,05 : 2,00 перемешивали в среде хлороформа при температуре 0-5 °С в течение 24 ч, реакционную массу последовательно промывали водой, 5%-й хлористоводородной кислотой, 2%-м раствором натрия карбоната, водой, упаривали в вакууме и получали п-толуолсульфонат (бензодиоксан-2-ил)метанола (2) с выходом, близким к количественному.

Смесь исходного (бензодиоксан-2-ил)метанола (1), бромуксусной кислоты и п-толуолсульфокислоты при молярном соотношении 1,00 : 1,10 : 0,05 кипятили в толуоле с азеотропной отгонкой воды в течение 4 ч, охлаждали, избыток бромуксусной кислоты отмывали 5%-м раствором натрия гидроксида, упаривали в вакууме, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле и получали (бензодиоксан-2-ил)метиловый эфир бромуксусной кислоты (3) с выходом 92 %.

Соответствующее азотсодержащее соединение (Het-H), алкилирующий агент (2) или (3) и тонко измельченный безводный калия карбонат при молярном соотношении 1,00 : 1,10 : 3,00 перемешивали в безводном ДМФА в течение 48 ч при комнатной температу-

ре, фильтровали, фильтрат упаривали в вакууме, остаток промывали водой, высушивали в вакууме и кристаллизовали из подходящего растворителя. Целевые соединения (4) – (15) были получены с выходом 56–81 %, а соединения (16) – (22) с выходом 66–87 %.

Структура синтезированных соединений доказана методом ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопии, чистота и индивидуальность – хроматографическими методами.

Животные. Все процедуры с животными в исследовании проводились в соответствии с общепринятыми этическими нормами манипуляций с животными. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351.000.3-96 и 51000.4-96), Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г. №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики», а также отвечали директивам 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» IRB 00005839 IORG 0004900, ОНРР, Свидетельство № 2021/056 от 15.06.2021. Все разделы этого исследования соответствуют Руководящим принципам ARRIVE по отчетности об исследованиях на животных [4]. Животные содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России при температуре 24 °С и относительной влажности 60 % при естественном световом цикле со свободным доступом к корму и воде.

Влияние соединений на внутриглазное давление у крыс. Изучение влияния соединений на уровень ВГД проводили на взрослых беспородных интактных крысах методом тонометрии с использованием прибора TonoVet (Финляндия) [5]. Исследование соединений производили по методике Marcus и соавт. [6], согласно которой в правый (тестируемый) глаз лабораторного животного закапывали одну каплю раствора исследуемого соединения, а в левый глаз растворитель – деионизированную воду. ВГД измеряли на обоих глазах. Левый глаз, в свою очередь, служил для оценки возможного системного воздействия исследуемых соединений.

Исследуемые производные (бензодиоксан-2-ил)метанола – в концентрации 0,4 % однократно в объеме 50 мкл. Измерение ВГД проводили в шести временных точках (0, 0,5, 1, 2, 3 ч), где 0 ч – исходное значение. Наличие ВГД-снижающей активности оценивали по максимальному уменьшению ВГД от исходных значений. В качестве препаратов сравнения использовали мелатонин (SigmaAldrich, США), применяемый в клинической практике с доказанным ВГД снижающим действием.

Цитотоксичность соединений. На подготовительном этапе выделяли нормальные фибробласты кожи крысы (RDF – rat dermal fibroblasts). Из кожного лоскута животного формировали эксплантаты, размером 2 × 2 мм, которые после трипсинизации и отделения верхних слоев эпидермиса помещались на чашку Петри для инициации миграции и роста клеток в полную ростовую среду DMEM (DMEM 90 % с содержанием глюкозы 4,5 г/л, эмбриональной бычьей сыворотки 10 %, с добавлением L-глутамин 0,002 М, пеницилина и стрептомицина 50000 ED, пирувата натрия 1 %, незаменимых аминокислот 1 %). Культивацию проводили в CO₂-инкубаторе при температуре 37 °C в атмосфере 5 % CO₂. После выхода фибробластов эксплантаты удалялись, пассирование проводилось 2 раза в неделю. Для промывания клеток использовали стандартный фосфатный буферный раствор (PBS), для снятия монослоя использовали раствор трипсина-ЭДТА 0,25 %.

Исследование проводили с применением МТТ-теста в модификации, описанной ранее [7]. Выделенные фибробласты кожи крысы (пассажи 3 и 4) использовали в качестве тест-системы. В лунки планшета с учетом краевого эффекта засеивали по 10 000 клеток, период адаптации клеток и инкубации веществ составлял 24 и 48 ч соответственно. Вещества изучали в широком диапазоне концентраций 3 до 300 мкмоль/л, в триплетах троекратно. О цитотоксическом действии судили по способности клеток к стандартной реакции конверсии МТТ-реагента в формазан, после его растворения и оптической детекции при 555 нм (планшетный ридер CLARIOstar, BMG LABTECH, США).

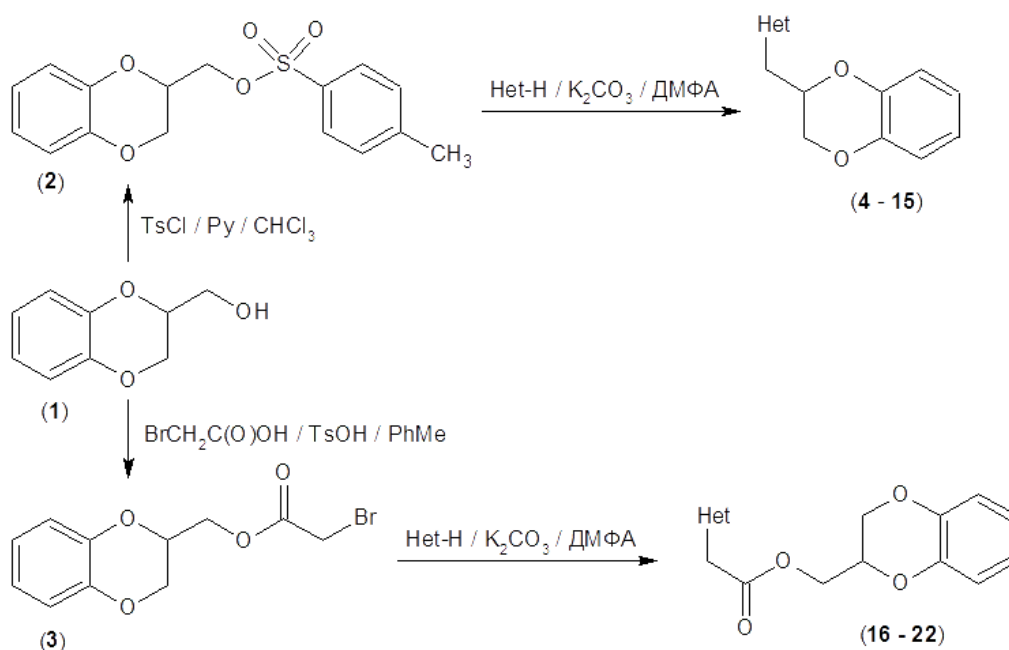
Анализ и обработку полученных данных проводили с расчетом показателя процента выживаемости клеток относительно контроля в каждой изученной концентрации.

Статистическая обработка. Статистическую обработку проводили в Prism 8.0 (GraphPad Inc.) с расчетом среднего арифметического и стандартного отклонения. При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Величины полуэффективных концентраций определяли с помощью нелинейной 3-параметрической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был проведен виртуальный и экспериментальный скрининг соединений разнообразной структуры, обладающих аффинностью к рецепторам мелатонина. На основании проведенного прогноза и по сходству с выбранными соединениями был осуществлен синтез новых соединений – изостеров мелатонина, имеющих 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксиновый цикл, соединенный линкером различного химического строения и длины с азотсодержащим гетероциклическим ядром, с ожидаемой снижающей активностью ВГД (табл.). Синтез новых гетероциклических производных (бензодиоксан-2-ил)метанола представлен на рисунке.

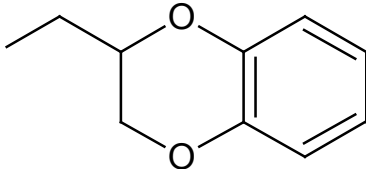
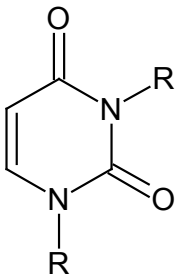
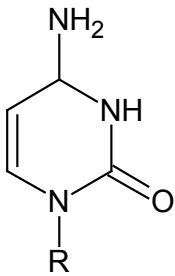
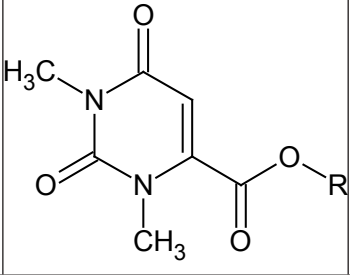
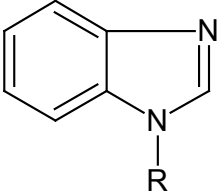
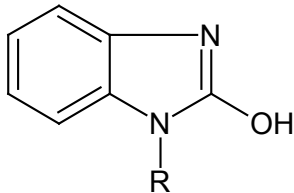
Предложенные соединения отличаются фармакофорным сходством (коэффициент Танимото до 0,82) к соединениям, выбранным в результате прогноза



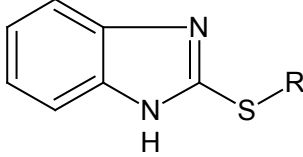
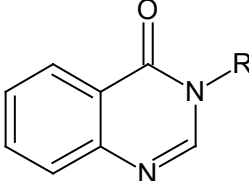
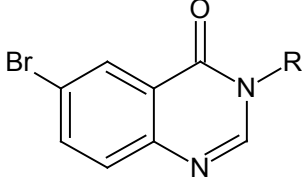
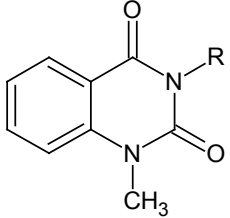
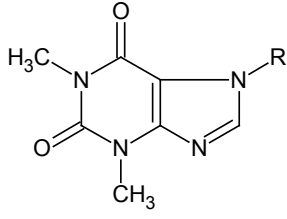
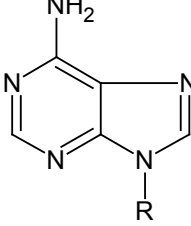
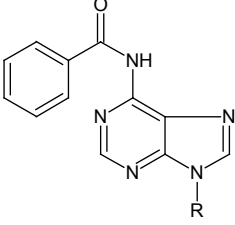
где: Het-H - соответствующий азотсодержащий гетероцикл

Рис. Синтез новых гетероциклических производных (бензодиоксан-2-ил)метанола

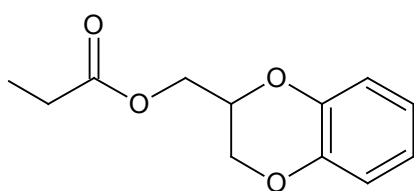
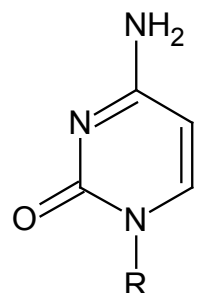
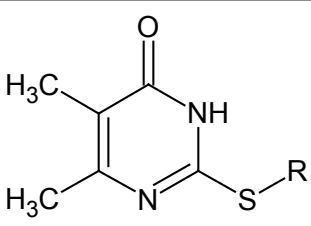
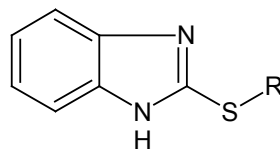
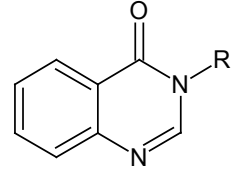
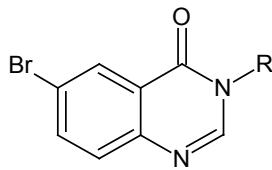
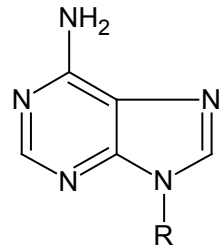
Химическое строение и фармакологические свойства новых гетероциклических производных
(бензодиоксан-2-ил)метанола

№	Шифр	Het-R	Время максимального снижения ВГД, ч	Влияние на ВГД коллатерального глаза	Длительность снижения ВГД
<p>R = </p>					
4	VMA-22-32		15,3	+	2
5	VMA-22-26		10,5	-	3
6	VMA-22-38		10,9	-	1
7	VMA-22-28		7,7	-	3
8	VMA-22-33		21,62	-	3

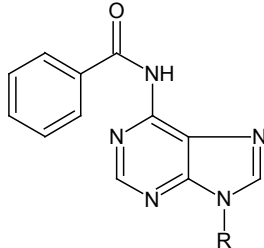
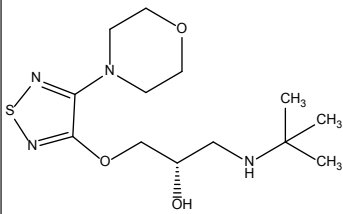
Продолжение табл.

№	Шифр	Het-R	Время максимального снижения ВГД, ч	Влияние на ВГД коллатерального глаза	Длительность снижения ВГД
9	VMA-22-30		18,8	-	2
10	VMA-22-27		11,8	-	1
11	VMA-22-39		7,1	+	2
12	VMA-22-40		7,2	+	1
13	VMA-22-37		26,6	-	3
14	VMA-22-24		11,2	-	3
15	VMA-22-25		19,5	+	3

Продолжение табл.

№	Шифр	Het-R	Время максимального снижения ВГД, ч	Влияние на ВГД коллатерального глаза	Длительность снижения ВГД
$R = $ 					
16	VMA-22-21		17,3	-	2
17	VMA-22-23		4,7	-	2
18	VMA-22-22		20,5	-	2
19	VMA-22-29		6,4	-	2
20	VMA-22-36		12,1	-	2
21	VMA-22-19		8,1	+	2

Окончание табл.

№	Шифр	Het-R	Время максимального снижения ВГД, ч	Влияние на ВГД коллатерального глаза	Длительность снижения ВГД
22	VMA-22-20		15,1	+	2
	Тималол		24,4	+	2
	Мелатонин		33,3	+	3

Офтальмогипотензивную активность исследуемых соединений и препарата сравнения изучали методом тонометрии на белых беспородных интактных крысах. Животные были разделены на опытные группы, которым в правый (тестовый) глаз инстиллировали исследуемые соединения, и группу препаратов сравнения, которым в тестовый глаз инстиллировали мелатонин и тималол. Левый (контрольный, коллатеральный) глаз служил для оценки возможного резорбтивного действия исследуемых соединений.

При изучении влияния синтезированных изостеров мелатонина на ВГД было выявлено, что все синтезированные производные (бензодиоксан-2-ил)метанола по снижающей активности ВГД уступают мелатонину. При этом в большей степени снижали уровень ВГД соединения, содержащие в своей структуре бензимидазольную и пуриnergическую гетероциклическую системы. Наименьшую активность проявили соединения, имеющие в своей структуре хинозолиновую гетероциклическую систему. Из 19 соединений наиболее эффективно снижало ВГД, на 26,6 %, соединение VMA 22-37, превосходя по своей активности тимолол и практически не уступая мелатонину. Так, тимолол снижал ВГД уже через 30 мин после введения на 24,4 %, мелатонин при инстиляции снижал офтальмотонус на 33,3 %.

Влияние исследуемых соединений на ВГД коллатерального глаза исследовали с целью выявления системного действия при попадании в кровоток и в дальнейшем прогнозирования возможных побочных эффектов. Как видно из представленных данных, соединение VMA 22-37 не вызывает изменения ВГД коллатерального глаза, в отличие от препарата сравнения тимолола, а значит, возможно, не проявляет резорбтивный эффект.

С целью предварительной оценки токсикологических характеристик наиболее активного соединения были изучены его цитотоксические свойства в сравнении с тимололом и мелатонином. Было установлено, что для вещества VMA-22-37 не характерно наличие выраженного цитотоксического действия в изученном диапазоне концентраций 3–300 мкмоль/л. При этом величина условной гибели клеток в максимальной исследованной концентрации не превышала (35,2 ± 1,1) %, что не позволило рассчитать среднюю цитостатическую концентрацию. Аналогичные данные были получены и для препаратов сравнения тимолола и мелатонина.

Полученные результаты могут предварительно свидетельствовать о потенциально низком токсическом действии соединения VMA-22-37 и позиционировать его как перспективное для дальнейших углубленных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследованные производные (бензодиоксан-2-ил)метанола, которые являются биоизостерами мелатонина, проявили себя как перспективный класс для поиска соединений, способных снижать ВГД. Соединение VMA 22-37 проявило высокую офтальмогипотензивную активность, превосходящую препарат сравнения тимолол, и не уступило мелатонину. Кроме того, было выявлено, что соединение VMA 22-37 обладает потенциально низкой токсичностью. Все это свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения его возможных антиглаукомных свойств, а также детализации механизма действия в отношении внутриглазного давления.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Belamkar A., Harris A., Zukerman R. et al. Sustained release glaucoma therapies: Novel modalities for overcoming key treatment barriers associated with topical medications. *Annals of Medicine*. 2022;1(54):343–358.
2. Макогон С.И., Макогон А.С., Чечулина С.В. Анализ первичной инвалидности вследствие глаукомы у лиц старше трудоспособного возраста в Алтайском крае. *Клиническая геронтология*. 2015;11–12.
3. Национальное руководство по глаукоме : для практикующих врачей. Под ред. Е. А. Егорова, В. П. Еричева. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
4. Sert N. P. du, Ahluwalia A., Alam S. et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLOS Biology*. 2020;7(18):e3000411.
5. Pease M.E., Hammond J.C., Quigley H.A. Manometric calibration and comparison of TonoLab and TonoPen tonometers in rats with experimental glaucoma and in normal mice. *J. Glaucoma*. 2006;15:512–519. doi: 10.1097/01.ijg.0000212276.57853.19.
6. Marcus A.J., Iezhitsa I., Agarwal R. et al. Data on the effects of imidazo[1,2-a]benzimidazole and pyrimido[1,2-a]benzimidazole compounds on intraocular pressure of ocular normotensive rats. *Data Brief*. 2018;18:523–554. doi: 10.1016/j.dib.2018.03.019.
7. 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.

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

Информация об авторах

Александр Александрович Озеров – заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; prof.ozegov@yahoo.com

Людмила Владимировна Науменко – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; milanaumenko@mail.ru

Алена Сергеевна Таран – доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, младший научный сотрудник, Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия; taran-a.s@yandex.ru

Дмитрий Сергеевич Яковлев – профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; dypharm@list.ru

Алина Михайловна Чебанько – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alina.chebanko@yandex.ru

Мария Сергеевна Пшеничникова – старший лаборант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mariyaseryogina179802@mail.ru

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

Галина Николаевна Солодунова – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; gn_solodunova@mail.ru

Дарья Владимировна Мережкина – аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; merezhkinad@mail.ru

Александр Алексеевич Спасов – заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aspasov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.08.2023; одобрена после рецензирования 08.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

REFERENCES

1. Belamkar A., Harris A., Zukerman R. et al. Sustained release glaucoma therapies: Novel modalities for overcoming key treatment barriers associated with topical medications. *Annals of Medicine*. 2022;1(54):343–358.
2. Makogon S.I., Makogon AS, Chechulina S.V. Analysis of primary disability due to glaucoma in people over working age in the Altai Territory. *Clinical gerontology*. 2015;11–12. (In Russ.).
3. National Guide to Glaucoma: For medical practitioners. Ed. E.A. Egorova, V.P. Elichev. 4th ed., Rev. and add. Moscow, GEOTAR-Media, 2019. 384 с. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
4. Sert N. P. du, Ahluwalia A., Alam S. et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLOS Biology*. 2020;7(18):e3000411.
5. Pease M.E., Hammond J.C., Quigley H.A. Manometric calibration and comparison of TonoLab and TonoPen tonometers in rats with experimental glaucoma and in normal mice. *J. Glaucoma*. 2006;15:512–519. doi: 10.1097/01.ijg.0000212276.57853.19.
6. Marcus A.J., Iezhitsa I., Agarwal R. et al. Data on the effects of imidazo[1,2-a]benzimidazole and pyrimido[1,2-a]benzimidazole compounds on intraocular pressure of ocular normotensive rats. *Data Brief*. 2018;18:523–554. doi: 10.1016/j.dib.2018.03.019.
7. Yakovlev D.S., Sultanova K.T., Zolotova E.A. et al. Optimization of MTT assay for evaluation of cytotoxicity of new chemical compounds on MCF-7 cell line. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd scientific and medical journal*. 2020;1:58–61.

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

Information about the authors

Alexander A. Ozerov – Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Prof. ozerov@yahoo.com

Lyudmila V. Naumenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ milanaumenko@mail.ru

Alyona S. Taran – Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Junior Researcher, Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd, Russia; taran-a.s@yandex.ru

Dmitry S. Yakovlev – Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dypharm@list.ru

Alina M. Chebanko – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alina.chebanko@yandex.ru

Maria S. Pshenichnikova – Senior Laboratory Assistant at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mariyaseryogina179802@mail.ru

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

Galina N. Solodunova – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; gn_solodunova@mail.ru

Daria V. Merezhkina – Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; merezhkinad@mail.ru

Alexander A. Spasov – Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; اسپاسوف@mail.ru

The article was submitted 10.08.2023; approved after reviewing 08.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.