

УДК (615.276+615.281.9+57.084.1); 547.582

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОГАЛОГЕНИДОВ АМИДРАЗОНОВ

А.С. Сенина<sup>1\*</sup>, А.В. Москвин<sup>1</sup>, С.В. Гурина<sup>1</sup>, Е.Л. Авенирова<sup>1</sup>

**Резюме.** Изучена биологическая активность ряда гидрогалогенидов N'-арилбензолкарбоксимидогидразидов *in vitro* в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* и грибов *Candida albicans* и *Aspergillus brasiliensis*, а также противовоспалительная и анальгезирующая активность *in vivo*. Гидрохлорид N'-(4-нитрофенил)бензолкарбоксимидогидразид (**3c**) проявляет выраженную противомикробную активность в отношении *St. aureus*, гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразид (**3b**) эффективен в отношении грибов *C. albicans* и *A. brasiliensis*. Острая токсичность полученных соединений для мышей при внутрижелудочном введении – от 1000 до 2000 мг/кг и при внутрибрюшинном введении – от 200 до 400 мг/кг. Гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразид (**3b**) обладает двумя видами активности – противовоспалительной и анальгезирующей, значения которых не превышают аналогичные показатели для препаратов сравнения.

**Ключевые слова:** противогрибковая активность, противомикробная активность, анальгезирующая активность, противовоспалительная активность, острая токсичность, гидрогалогениды N'-арилбензолкарбоксимидогидразидов.

### BIOLOGICAL ACTIVITY OF HYDROGENALIDES OF AMIDEZONE

A.S. Senina<sup>1\*</sup>, A.V. Moskvina<sup>1</sup>, S.V. Gurina<sup>1</sup>, E.L. Avinirova<sup>1</sup>

**Abstract.** The biological activity of a number of N'-arylbenzenecarboximidohydrazide hydrohalides *in vitro* against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* and *Aspergillus brasiliensis* fungi, as well as anti-inflammatory and analgesic activities *in vivo* has been studied. N'-(4-nitrophenyl)benzenecarboximidohydrazide hydrochloride (**3c**) exhibits marked antimicrobial activity against *St. aureus*, 4-nitro-N'-phenylbenzenecarboximidohydrazide hydrochloride (**3b**) is effective against *C. albicans* and *A. brasiliensis* fungi. Acute toxicity of the obtained compounds for mice with intragastric administration was 1000 to 2000 mg/kg and intraperitoneal administration was 200 to 400 mg/kg. 4-nitro-N'-phenylbenzenecarboximidohydrazide hydrochloride (**3b**) has anti-inflammatory and analgesic activities that do not exceed that of the reference preparations.

**Keywords:** antifungal activity, antimicrobial activity, analgesic activity, anti-inflammatory activity, acute toxicity, hydrohalides of N'-arylbenzenecarboximidohydrazides.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

2 – St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

\* адресат для переписки:

E-mail: anna.senina@pharminnotech.com

## ВВЕДЕНИЕ

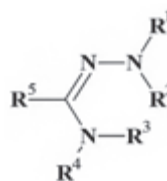
В настоящее время актуальным является поиск и создание новых безопасных и эффективных лекарственных средств в отношении широкого спектра микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний. Это обусловлено тем, что бактерии способны находить все новые способы сопротивления воздействию лекарственных средств, что ведет к увеличению резистентности многих патогенных микроорганизмов к широко используемому антимикробным препаратам, и на генетическом уровне передают эту способность новым поколениям бактерий [1].

Известно, что производные амидразонов проявляют антибактериальную, нейролептическую, гипотензивную, противовирусную, спазмолитическую активность [2].

Амидразоны доступны, высокореакционноспособны, являются хорошими полупродуктами

для синтеза новых гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологической активности (противомикробной, противовоспалительной, анальгезирующей) [3].

Амидразонами называют соединения, характеризующиеся структурной формулой, представленной ниже, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> могут быть представлены как атомами водорода, так и разнообразными заместителями [3].



В настоящее время известны амидразоны, содержащие в своем составе алифатические, ароматические и гетероциклические фрагменты. Однако известные методы их получения немногочисленны.

численны и имеют ряд недостатков (низкий выход, трудность выделения целевых веществ и их очистки).

**Цель исследования** – изучить биологическую активность полученных производных амидразонов и выявить наиболее перспективные соединения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемые вещества

Нами был синтезирован ряд производных амидразонов согласно схеме превращений, представленной на рисунке 1. В качестве исходных соединений были использованы гидразоноилхлориды (**1, a-d**), как наиболее доступные соединения из соответствующих коммерческих гидразидов без дополнительной очистки. Амидразоны были получены в виде гидрогалогенидов (**3, a-d**) (гидрогалогениды замещенных N'-арилбензолкарбосимидогидразидов) путем аминирования гидразоноилхлоридов (**1, a-d**) [4].

Полученные соли амидразонов (**3, a-d**) представляют собой твердые кристаллические вещества желтого или оранжевого цвета, хорошо растворимые в воде. Выходы продуктов составили от 80–85% [4].

Состав, строение и индивидуальность полученных соединений установлена с помощью физико-химических методов анализа (спектрометрия  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, ИК-спектроскопия и масс-спектрометрия, тонкослойная хроматография, элементный анализ) [4].

Предварительно был проведен компьютерный прогноз возможных видов биологической активности производных амидразонов с помощью специализированных компьютерных программ: PASS, PASS – PASS-Targets (ver. 2014, создана В.В. Поройковым и Д.А. Филимоновым) [5] и AutoDockVina (<http://vina.scripps.edu/>).

Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Refined 2014 позволяет предсказать спектр биологической активности хими-

ческих соединений на основе анализа взаимосвязей «структура – активность» в обучающей выборке [6].

Программа PASS Targets предназначена для компьютерной оценки взаимодействия органических соединений с белками-мишенями, представляющими все известные в настоящее время фармакологически значимые классы белков, на основе информации, представленной в базе данных ChEMBL (ver. 19) [7].

Одним из эффективных способов поиска новых биологически активных веществ является молекулярный докинг. С помощью программы AutoDockVina можно определять структуру активных центров белков, изучать возможность связывания лиганда с белком, оценивать комплементарность (структурную и химическую) белка и лиганда, находить энергию связывания лиганда в комплексе с белком [8].

Для экспериментального исследования антибактериальной активности *in vitro* в качестве тест-культур использовали следующие штаммы микроорганизмов: *St. aureus* ATCC 6538-P, *B. cereus* ATCC 6633 и *E. coli* ATCC 25922. Для изучения противогрибковой активности использовали тест-культуры дрожжей рода *C. albicans* NCTC 885-653 и мицелиального гриба *Asp. brasiliensis* ATCC 16404 [9].

Исходные суспензии клеток бактерий и дрожжей готовили по стандарту мутности 1 млрд клеток/мл. Для получения спор мицелиального гриба *Asp. brasiliensis* культуру готовили в соответствии с ГФ XIII. Культуру *Asp. brasiliensis* высевали на плотную среду Сабуро и инкубировали при температуре  $(22,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$  в течение 5–7 суток. Споры *Asp. brasiliensis* смывали со среды фосфатным буферным раствором с 0,05% твина-80. Определяли количество конидий в 1 мл смыва, используя камеру Горяева, и получали суспензию спор с концентрацией  $10^5$  КОЕ/мл.

Минимальные микробоцидные и микростатические ингибирующие концентрации (МИКц и МИКст соответственно) исследуемых веществ определяли

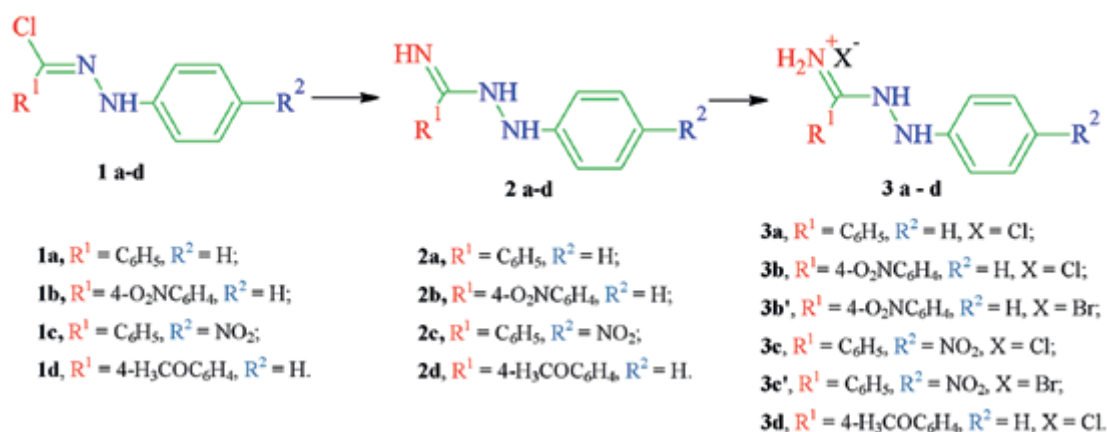


Рисунок 1. Схема синтеза производных амидразонов

методом их серийных разведений в питательных средах – мясопептонном бульоне (МПБ) или в жидкой среде Сабуро с последующим добавлением тест-культур, инкубированием и высевом на агаризованные питательные среды. Эксперименты выполняли в асептических условиях. Микробная нагрузка составляла  $10^5$  КОЕ/мл [9].

Растворы образцов гидрогалогенидов амидразонов (**3**, **a-d**) готовили в дистиллированной воде с исходной концентрацией 2 мг/мл.

Пробирики с бактериями культивировали при 37 °С, с грибами – при 24 °С в течение 24–48 ч. Результаты учитывали по наличию (помутнение среды) или отсутствию роста культур. Для выявления цидного или статического действия образцов производили высева на плотные питательные среды (МПА и среда Сабуро) в чашках Петри по секторам, инкубировали при оптимальных температурах и оценивали результаты по наличию или отсутствию роста культур [9].

*In vivo* были изучены острая токсичность, противовоспалительная и анальгезирующая активности полученных гидрогалогенидов амидразонов (**3**, **a-d**).

Определение острой токсичности полученных соединений (**3**, **a-d**) проводили на белых нелинейных мышах-самцах (источник лабораторных животных: ФГУП «ПЛЖ «Рапполово») массой 20–25 г. Гидрохлориды *N*-арилбензкарбоксимидогидразидов (**3**, **a-d**) вводили однократно, внутривентриально и перорально в интервале доз от 100 до 2000 мг/кг в виде водного раствора. Выживаемость животных определяли, наблюдая за ними в течение 48 ч от момента введения исследуемого соединения [9].

Противовоспалительную активность изучали двумя методами на скрининговой модели «формалиновый отек лапок» у мышей и модели асептического воспаления («ватная гранулема»).

Острую воспалительную реакцию (отек) осуществляли методом формалинового отека, воспроизводили сублантарным (подподошвенным) введением 0,1 мл 2% раствора формалина. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 ч после индукции воспаления по изменению объема лапы (онкометрически). Исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг ( $1/40$  LD<sub>50</sub>) вводили зондом внутрижелудочно за 1 ч до введения формалина. Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению отека, выражали в процентах к контролю. По результатам действия не менее трех доз исследуемого вещества проводили расчет ЭД<sub>50</sub> [9].

Изучение противовоспалительной активности проводили методом «ватной гранулемы» (введение под кожу на спине крысы ватного шарика). Эксперимент проводили на крысах-самцах (источник лабора-

торных животных: ФГУП «ПЛЖ «Рапполово») массой 350–400 г. У крыс, находящихся под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг), в области спины выстригали шерсть. Ножницами делали разрез кожи длиной около 1 см, пинцетом в подкожной клетчатке через разрез формировали полость, куда помещали ватный шарик массой около 15 мг, затем на рану накладывали два шва. В течение семи дней экспериментальной группе перорально вводили раствор гидрогалогенидов амидразонов 5 мг/кг в 0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия в сутки, группе сравнения – ЛП ацеклофенак по 12 мг/кг в 0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия в сутки, контрольной группе – 0,9% раствор хлорида натрия. На восьмые сутки ватные шарики с образовавшейся вокруг них грануляционной тканью извлекали, взвешивали и высушивали до постоянной массы при 60 °С. Пролиферативную реакцию оценивали по разнице между массой высушенной гранулемы и исходной массой шарика. Экссудативную реакцию оценивали по разнице между массой сырой и высушенной гранулемы. Противовоспалительное действие (влияние на пролиферативный и экссудативный компоненты хронического воспаления) выражали в процентах по отношению к контролю [10].

Анальгезирующую активность изучали с помощью метода отдергивания хвоста от теплового излучения («tail-flick»). Метод основан на спинном флексорном рефлексе в ответ на прогрессивно увеличивающееся воздействие теплового излучения на кожную поверхность. Исследования проводили на мышах массой от 20 до 25 г. Болевое раздражение наносили на хвост локально, воздействуя постепенно увеличивающимся тепловым излучением. Регистрировали латентный период реакции отдергивания хвоста. Величина латентного периода реакции составила от 2 до 4 с. Удлинение времени реакции интерпретируется как результат обезболивающего действия. Критерием анальгетического эффекта является достоверное увеличение латентного периода реакции после введения производных амидразонов в концентрации 20 мг/кг [10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью специализированных программ установлено, что наиболее вероятными видами биологической активности гидрогалогенидов амидразонов (**3**, **a-d**) являются противовоспалительная, анальгезирующая, бактерицидная и фунгицидная [11].

На основании расчетов, проведенных с помощью программы PASS Targets, были выбраны следующие белки-мишени: *C. albicans* – глюкан 1,3-β-глюкозидаза, *St. aureus* – дегидроскваленсинтаза, *E. coli* – β-галактозидаза.

С помощью программы AutoDockVina мы произвели оценку энергии связывания между амидразонами (**2**) и белками-мишенями. При этом оказалось, что амидразоны (**2**) связываются с белком-мишенью эф-

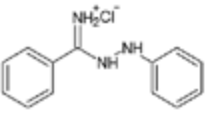
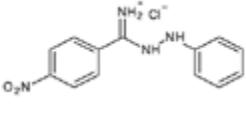
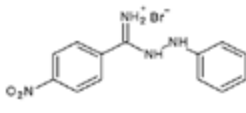
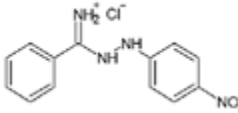
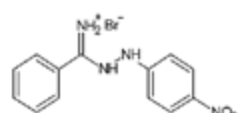
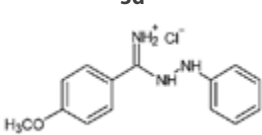
фективнее, чем уже известные антимикробные препараты [11]. Результаты компьютерного моделирования взаимодействия амидразонов с белками-мишенями позволили отобрать соединения для дальнейшего тестирования *in vitro*.

При экспериментальном исследовании антимикробного действия гидрогалогенидов амидразонов (**3a-d**) на бактерии *E. coli* и *Bac. cereus* было установлено, что все исследуемые соединения оказались фактически неактивными в отношении данных культур.

Соединения **3c** и **3c'** обладали выраженным противостафилококковым действием, а соединения **3a** и **3b** – противокандидозным действием (таблица 1).

Таблица 1.

Биологическая активность гидрогалогенидов амидразонов (**3a-d**)

| Соединение                                                                                        | Тест-культуры          | Концентрация (мкг/мл) |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|------|
|                                                                                                   |                        | МИКст                 | МИКц |
| <b>3a</b><br>   | <i>St. aureus</i>      | –                     | 16   |
|                                                                                                   | <i>C. albicans</i>     | 8                     | 16   |
|                                                                                                   | <i>A. brasiliensis</i> | –                     | 125  |
| <b>3b</b><br>  | <i>St. aureus</i>      | –                     | 16   |
|                                                                                                   | <i>C. albicans</i>     | 4                     | 8    |
|                                                                                                   | <i>A. brasiliensis</i> | –                     | 16   |
| <b>3b'</b><br> | <i>St. aureus</i>      | –                     | 16   |
|                                                                                                   | <i>C. albicans</i>     | 16                    | 32,5 |
|                                                                                                   | <i>A. brasiliensis</i> | –                     | 62,5 |
| <b>3c</b><br>  | <i>St. aureus</i>      | –                     | 4    |
|                                                                                                   | <i>C. albicans</i>     | –                     | 250  |
| <b>3c'</b><br> | <i>St. aureus</i>      | –                     | 8    |
|                                                                                                   | <i>C. albicans</i>     | –                     | 250  |
| <b>3d</b><br>  | <i>St. aureus</i>      | –                     | 62,5 |
|                                                                                                   | <i>C. albicans</i>     | –                     | 62,5 |
| Флуконазол                                                                                        | <i>C. albicans</i>     | –                     | 32,5 |
| Нифуроксазид                                                                                      | <i>St. aureus</i>      | –                     | 16   |
| Вориконазол                                                                                       | <i>A. brasiliensis</i> | 32,5                  | –    |

Уровень антимикробной активности амидразонов в отношении *St. aureus* зависел от характера вводимого в молекулу заместителя. Наибольшей антиста-

филококковой активностью обладали гидрохлорид **3c** и гидробромид **3c'**, содержащие нитрогруппу в *para*-положении фенилгидразинового фрагмента. Соединения оказывали бактерицидное действие при МИКц 4 и 8 мкг/мл.

В качестве препарата сравнения был выбран активно используемый в клинической практике в Российской Федерации антибактериальный препарат нитрофуранового ряда «Нифуроксазид», также обладающий структурным сходством с амидразонами (капсулы 100 мг, № 7, 7 шт., упаковка контурная ячейковая, пачка картонная; ЛП-003940 2016-11-07; АО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия).

Минимальные ингибирующие концентрации соединений **3c** и **3c'** были в 2–4 раза ниже, чем у препарата сравнения.

Значительное влияние на противомикробную активность оказывал характер вводимого заместителя. При замене электроноакцепторного заместителя (нитрогруппы) электронодонорным (метоксигруппой) (соединение **3d**) бактерицидная активность значительно понижалась (МИКц 62,5 мкг/мл).

При изучении фунгицидной активности полученных соединений выраженным противогрибковым действием в отношении *C. albicans* обладали: соединения **3a** (МИКст 8 мкг/мл, МИКц 16 мкг/мл) и соединения с сильным электроноакцепторным заместителем (нитрогруппа) в *para*-положении одного из арильных фрагментов – соединения **3b** (МИКст 4 мкг/мл, МИКц 8 мкг/мл) и **3b'** (МИКст 16 мкг/мл, МИКц 32,5 мкг/мл).

Фунгицидные концентрации соединений **3a** и **3b** при действии на *C. albicans* были ниже, чем у препарата сравнения флуконазола (МИКц 32 мкг/мл) (капсулы 100 мг, № 7, 7 шт., блистер, пачка картонная; ЛСР-007812/10 2016-12-01; АО «Фармацевтический завод «Тева», Израиль). Данные производные оказывали и фунгистатическое действие.

На основании результатов, полученных при изучении противогрибкового действия производных амидразонов **3**, были отобраны три наиболее активных соединения **3a**, **3b** и **3b'**, для которых было проведено изучение их активности в отношении мицелиального гриба *A. brasiliensis*. При этом соединение **3b** оказывало фунгицидное действие при МИКц 16 мкг/мл, которая была в 2 раза ниже, чем у препарата сравнения вориконазола [таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, № 30, 30 шт., флакон (флакончик) полиэтиленовый – пачка картонная; ЛП-003092 2015-07-14; АО «Фармацевтический завод «Тева», Израиль], который оказывал фунгистатическое действие при МИК ст 32,5 мкг/мл.

Острая токсичность LD<sub>50</sub> полученных соединений составила при внутрибрюшинном введении от 100 до 500 мг/кг, при пероральном введении – от 1000 до

2000 мг/кг. Соединения при внутрибрюшинном и пероральном введении по классификации Ходжа и Стернера относятся к малотоксичным соединениям [10]. Результаты определения острой токсичности приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Острая токсичность гидрогалогенидов  
N-арилбензолкарбоксимидогидразидов (3, a-d)

| Соединение | LD <sub>50</sub> (мг/кг)     |                          |
|------------|------------------------------|--------------------------|
|            | При внутрибрюшинном введении | При пероральном введении |
| 3a         | 300                          | 1500                     |
| 3b         | 400                          | 2000                     |
| 3b'        | 380                          | 1900                     |
| 3c         | 395                          | 1850                     |
| 3c'        | 390                          | 1850                     |
| 3d         | 200                          | 1000                     |

Противовоспалительную активность (двумя методами) и анальгезирующую активность *in vivo* проверяли у наиболее активного соединения было обнаружено, что гидрохлорида 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразида (3b).

При изучении противовоспалительной активности методом «ватной гранулемы» соединение 3b обладало выраженным действием, чем препарат сравнения ацеклофенак (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, № 10 – 10 шт., упаковка контурная ячейковая, пачка картонная; ЛП-002871 2015-11-05; ОАО «Синтез», Россия). Результаты исследования приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Противовоспалительная активность  
по методу «ватная гранулёма»

| Исследуемые растворы                                    | Число животных | Экссудативная реакция | Пролиферативная реакция |
|---------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------|
| Гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразида | 6              | 0,086                 | 0,079                   |
| Препарат сравнения ацеклофенак                          | 6              | 0,092                 | 0,069                   |
| Контроль – 0,9% хлорид натрия                           | 6              | 0,14                  | 0,14                    |

Результаты исследования противовоспалительной активности методом «формалиновый отек лапок» приведены в таблице 4. Оценку отека проводили измерением объема стопы с помощью механического онкометра по А.С. Захаревскому [10].

Соединение 3b проявляет более выраженное противовоспалительное действие, чем препарат сравнения ацеклофенак.

При исследовании анальгезирующей активности (таблица 5) в качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия (анальгин).

Таблица 4.

Противовоспалительная активность  
по методу «формалиновый отек лапок»

| Исследуемые растворы                                    | Число животных | Выраженность экссудата | Антиэкссудативная активность в % |
|---------------------------------------------------------|----------------|------------------------|----------------------------------|
| Гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразида | 10             | 21,05                  | 54                               |
| Препарат сравнения ацеклофенак                          | 10             | 28,83                  | 38                               |
| Контроль – 0,9% хлорид натрия                           | 10             | 46,00                  | 0                                |

Таблица 5.

Анальгезирующая активность с помощью метода  
отдергивания хвоста от теплового излучения («tail-flick»)

| Исследуемые растворы                                    | Число животных | Флексорный рефлекс, с |
|---------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|
| Гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразида | 10             | 5,08                  |
| Препарат сравнения – аналгин                            | 10             | 5,61                  |
| Контроль – вода очищенная                               | 10             | 2,41                  |

В результате эксперимента было выявлено, что производное амидразона – соединение 3b обладало более выраженным анальгетическим действием, чем препарат сравнения метамизол натрия (анальгин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл, № 10, ампула 1 мл (5), упаковка контурная ячейковая (2), пачка картонная; Р N001051/02-2016-08-22; «Дальхимфарм», Россия).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что гидрогалогениды замещенных N'-арилбензолкарбоксимидогидразидов обладают противомикробным действием в отношении *St. aureus*, *C. Albicans* и *A. brasiliensis*.
2. Наиболее выраженное антистафилококковое действие оказывают два соединения – гидрохлорид и гидробромид N'-(4-нитрофенил)бензолкарбоксимидогидразида.
3. Гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразида оказывает эффективное противогрибковое действие в отношении дрожжей *C. albicans* и мицелиального гриба *A. brasiliensis*.
4. Показано, что противомикробная активность гидрогалогенидов замещенных N'-арилбензолкарбоксимидогидразидов зависит от электронной природы заместителей в арильных фрагментах амидразона. Наличие электроноакцептор-

ных заместителей в одном из бензольных колец повышает, а наличие электронодонорных заместителей снижает антимикробную активность соединений.

5. Определена полулетальная доза ( $LD_{50}$ ). В опытах на мышах определили токсичность производных амидразонов. Соединения относятся к 4 классу токсичности (малотоксичные) по классификации Ходжа и Стернера.
6. Гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразида (**3b**) обладает выраженной противовоспалительной активностью, сравнимой с препаратом сравнения ацеклофенак.
7. Гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразида (**3b**) обладает выраженной анальгезирующей активностью, сравнимой с препаратом сравнения метамизол натрия (анальгин).

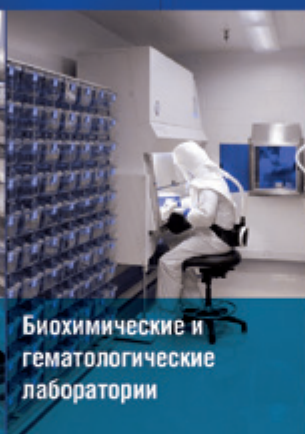
## ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/ru/> (дата обращения 20.11.2017).
2. Б.В. Пассет. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. – М.: Медицина, 1977.
3. D.G. Neilson. Chemistry Department. – Scotland. 1969. P. 151–170.
4. PASS. URL: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/info.php> (дата обращения 20.11.2017).
5. А.А. Евдокимов, А.С. Сенина, А.В. Москвин, И.А. Фридман, И.П. Яковлев, С.В. Гурина. Синтез, строение и биологическая активность некоторых амидразонов // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 39. № 8. С. 87–90.
6. D.A. Filimonov, V.V. Poroikov. Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening / Ed. by A. Varnek and A. Tropsha. – Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. P. 182–216.
7. ChEMBLdb // The European Bioinformatics Institute Part of the European Molecular Biology Laboratory [Official website]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> (дата обращения 04.03.2013).
8. П.В. Погодин, А.А. Лагунин, С.М. Иванов, В.И. Конова, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков. Компьютерный прогноз взаимодействия низкомолекулярных органических соединений с белками-мишенями // Вестник РГМУ. 2013. № 4. С. 69–74.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. – М. 2015. С. 848–923.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
11. A.S. Senina, A.A. Evdokimov, A.V. Moskvin, E.V. Fedorova. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Amidrazone Derivatives // Journal of Advanced Chemical Sciences. V. 2. Is. 1. 2016. P. 183–187.
12. H.U. Zeilhofer, D. Benke, G.E. Yevenes. Chronic pain states: pharmacological strategies to restore diminished inhibitory spinal pain control // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2012. V. 52. P. 111–133.

## СОЗДАНИЕ И ОСНАЩЕНИЕ ВИВАРИЕВ ПО СТАНДАРТАМ GLP



Помещения для содержания SPF- и нестерильных конвенциональных животных



Биохимические и гематологические лаборатории



Гистологические лаборатории



Помещения для хранения фармацевтических субстанций и препаратов

Созданные нами лаборатории доклинических испытаний проводят исследования по изучению токсикологических воздействий на живой организм, оценку эффективности действия разработанных молекул на патофизиологические состояния биологических тест-систем, фармакокинетики и фармакодинамики препаратов.