

## ДИЗАЙН И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ЛИДЕРОВ ИЗ ГРУППЫ СИДНОНИМИНОВ

Н. С. Попов<sup>1</sup> ✉, Д. А. Гавриленко<sup>1</sup>, М. С. Баранов<sup>2,3</sup>, Д. Е. Каурова<sup>2</sup>, И. Н. Мяснянко<sup>2,3</sup>, В. Ю. Балабаньян<sup>2</sup>, Д. С. Иванов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт биоорганической химии им. Академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова», Москва, Россия

Сиднонимины — перспективный для разработки новых лекарственных средств класс химических соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности. Благодаря способности высвобождать оксид азота и оказывать сосудорасширяющий эффект эти соединения потенциально для разработки лекарств из группы корректоров нарушений мозгового кровообращения. Настоящее исследование направлено на оптимизацию соединений-лидеров группы сиднониминнов с целью создания лекарственного кандидата, обладающего преимущественной церебральной вазодилатирующей активностью. В качестве объекта исследования выступили производные N-(этоксикарбонил)сиднонимина, содержащие различные заместители у 3-го атома 1,2,3-оксадиазола. В фармакологическом эксперименте на крысах с помощью валидированной хромато-масс-спектрометрической методики оценивали концентрацию соединений-лидеров в плазме крови и тканях мозга после однократного внутрижелудочного введения и рассчитывали коэффициенты межтканевого распределения. Усредненные значения коэффициентов межтканевого распределения «головной мозг/плазма крови» достоверно различаются у исследуемых веществ. Соединения, имеющие в структуре радикалы: децил, октил и 4-метилгексан-2-ил (BBP2023), преобладают в тканях ЦНС по сравнению с плазмой крови на всем протяжении наблюдения. Среди изученных веществ наибольший интерес представляет соединение-лидер BBP2023, для которого установлено наличие церебральной вазодилатирующей активности, оптимального фармакокинетического профиля и плейотропных эффектов (прокогнитивный, психостимулирующий). Данный лекарственный кандидат рекомендован для дальнейших расширенных доклинических исследований.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, сиднонимины, вазодилататоры, хромато-масс-спектрометрия

**Вклад авторов:** Н. С. Попов — разработка биоаналитической методики, проведение исследований фармакокинетики, подготовка рукописи; Д. А. Гавриленко — проведение исследований фармакокинетики, подготовка рукописи; М. С. Баранов — синтез соединений группы сиднониминнов, подготовка рукописи; В. Ю. Балабаньян — постановка цели, разработка дизайна исследования, подготовка рукописи; Д. Е. Каурова — обзор литературы, подготовка рукописи; И. Н. Мяснянко — синтез соединений группы сиднониминнов, подготовка рукописи; все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку публикации, подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, Д. С. Иванов — синтез соединений группы сиднониминнов, подготовка рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 19 июня 2024 г.). Все эксперименты выполнены в соответствии с Правилами лабораторной практики (приказ Минздрава России от 23.08.2010 № 708н, Директива Европейского парламента, Совет Европейского союза 2010/63/ЕС по защите позвоночных животных, используемых для научных целей).

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках государственного задания, тема научно-исследовательской работы: «Разработка лекарственного кандидата, обладающего преимущественно центральным сосудорасширяющим действием для лечения цереброваскулярных патологий», номер госрегистрации — 124020900020-4.

✉ **Для корреспонденции:** Никита Сергеевич Попов  
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия; ns.popov@mail.ru

**Статья поступила:** 16.02.2026 **Статья принята к печати:** 25.02.2026 **Опубликована онлайн:** 13.03.2026

**DOI:** 10.24075/dc.2026.003

**Авторские права:** © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## DESIGN AND STUDY OF THE BIODISTRIBUTION OF LEAD COMPOUNDS FROM THE SYDNONIMINE GROUP

Popov NS<sup>1</sup> ✉, Gavrilenco DA<sup>1</sup>, Baranov MS<sup>2,3</sup>, Kaurova DE<sup>2</sup>, Myasnyanko IN<sup>2,3</sup>, Balabanyan VYu<sup>2</sup>, Ivanov DC<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tver State Medical University, Tver, Russia

<sup>2</sup> Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

Sydnonimines represent a promising class of chemical compounds for the development of new drugs, exhibiting a wide spectrum of pharmacological activity. Due to their ability to release nitric oxide and exert a vasodilatory effect, these compounds are potential candidates for the development of drugs for correcting cerebral circulation disorders. The present study is aimed at optimizing lead compounds of the sydnonimine group to create a drug candidate possessing predominant cerebral vasodilatory activity. The objects of the study were N-(ethoxycarbonyl)sydnonimine derivatives containing various substituents at the 3-position of the 1,2,3-oxadiazole ring. In a pharmacological experiment on rats, using a validated chromatographic-mass spectrometric method, the concentration of lead compounds in blood plasma and brain tissues was assessed after a single intragastric administration, and tissue distribution coefficients were calculated. The mean brain/plasma tissue distribution coefficients significantly differ among the studied substances. Compounds with radicals in their structure such as decyl, octyl, and 4-methylhexan-2-yl (BBP2023) predominate in CNS tissues compared to blood plasma throughout the entire observation period. Among the studied substances, the lead compound BBP2023 is of greatest interest, for which cerebral vasodilatory activity, an optimal pharmacokinetic profile, and pleiotropic effects (procognitive, psychostimulant) have been established. This drug candidate is recommended for further expanded preclinical studies.

**Keywords:** pharmacokinetics, sydnonimines, vasodilators, chromatography-mass spectrometry

**Author contribution:** Popov NS — development of the bioanalytical method, conducting pharmacokinetic studies, manuscript preparation; Gavrilenco DA — conducting pharmacokinetic studies, manuscript preparation; Baranov MS — synthesis of sydnonimine group compounds, manuscript preparation; Balabanyan VYu — defining the aim, developing the study design, manuscript preparation; Kaurova DE — literature review, manuscript preparation; Myasnyanko IN — synthesis of sydnonimine group compounds, manuscript preparation. All authors made an equal contribution to the preparation of the publication and confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria, Ivanov DS — synthesis of compounds of the sydnone imine group, preparation of the manuscript.

**Compliance with ethical standards:** The study was approved by the Ethics Committee of Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 5 dated June 19, 2024). All experiments were performed in accordance with the Rules of Laboratory Practice (Order of the Ministry of Health of Russia No. 708n dated August 23, 2010, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of vertebrate animals used for scientific purposes).

**Financing:** The study was carried out within the framework of a state assignment, the research topic: "Development of a drug candidate with predominantly central vasodilatory action for the treatment of cerebrovascular pathologies", state registration number — 124020900020-4.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nikita S Popov  
Sovetskaya St., 4, Tver, 170100, Russia; ns.popov@mail.ru

**Received:** 16.02.2026 **Accepted:** 25.02.2025 **Published online:** 13.03.2026

**DOI:** 10.24075/dc.2026.003

**Copyright:** © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Сиднониминны представляют собой класс химических соединений, перспективный для разработки новых лекарственных средств [1]. Известно, что данные вещества обладают противовоспалительной, жаропонижающей [2] и противоопухолевой [3, 4] активностью, являются ингибиторами моноаминоксидазы [5, 6], оказывают спазмолитический эффект [1]. Однако сиднониминны более известны как донаторы оксида азота, обладающие вазодилатирующей активностью [7]. Наиболее известным препаратом данной группы является молсидомин, в настоящее время применяемый в качестве антиангинального средства [8]. Еще один представитель данной группы соединений — лекарственный кандидат пирсидомин (и его гидролизованная форма — дарсидомин) [9], обладающий сосудорасширяющей активностью, не прошел вторую фазу клинических испытаний и в настоящее время не применяется [2]. Также известно применение препаратов сиднониминнов в качестве психостимуляторов. Представителями данной фармакологической группы являются мезокарб и его активный энантиомер — армезокарб, а также препарат фепросиднин [10].

Установленная сосудорасширяющая активность сиднониминнов позволяет рассматривать данные вещества в качестве соединений-лидеров на ранних этапах разработки средств для коррекции нарушений мозгового кровообращения. Выбор соединений данной химической группы также обусловлен наличием нейропротективного эффекта, связанного с увеличением содержания глутатиона в тканях головного мозга [11] или стимуляцией растворимой гуанилатциклазой с последующим накоплением цГМФ [12]. Для реализации церебральной вазодилатирующей активности в сочетании с отсутствием выраженного влияния на системную гемодинамику требуется оптимизация соединений-лидеров по пути взаимодействия со специфическими мишенями в структурах центральной нервной системы (ЦНС) или улучшения фармакокинетических свойств молекул, позволяющих достичь более высоких значений концентраций в тканях ЦНС [13, 14]. Учитывая механизм реализации сосудорасширяющей активности сиднониминнов, связанный с самопроизвольным высвобождением оксида азота при физиологических значениях pH плазмы крови и не требующий взаимодействия со специфической мишенью, фармакокинетический подход в оптимизации соединений-лидеров данной химической группы является наиболее приемлемым. Принимая во внимание тот факт, что ткани ЦНС отличаются высокой липофильностью, повышение гидрофобности молекул фармакологически активных веществ будет способствовать более выраженному их распределению в структуры головного мозга и замедлению элиминации.

Оптимизация соединений-лидеров группы сиднониминнов с целью повышения их липофильности может быть осуществлена путем введения в структуру молекулы различных гидрофобных радикалов. Последующее проведение экспериментальных фармакокинетических исследований, включая оценку распределения соединений-лидеров между плазмой крови и тканями головного мозга, позволит выявить оптимальное соединение-лидер, которое в дальнейшем может рассматриваться в качестве перспективного лекарственного кандидата для фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения.

Цель настоящего исследования — оптимизация соединений-лидеров группы сиднониминнов для получения лекарственного кандидата с преимущественной церебральной вазодилатирующей активностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

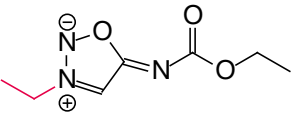
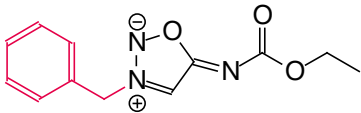
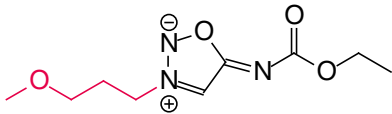
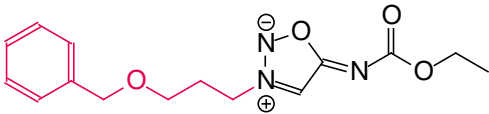
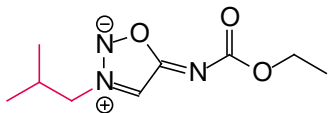
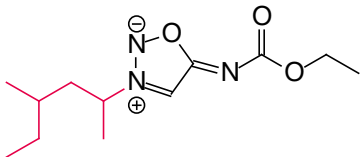
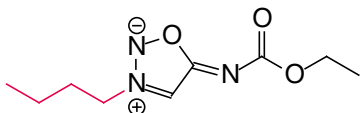
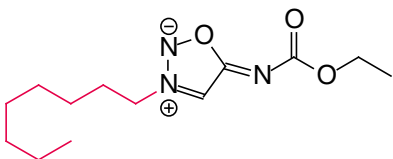
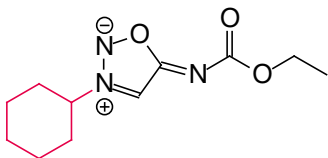
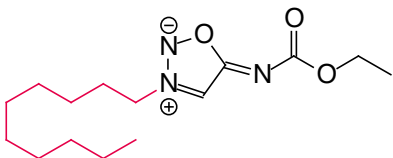
Синтез соединений-лидеров группы сиднониминнов осуществлен в научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Фармакологическая и биоаналитическая части эксперимента были выполнены на базе НПЦ фармацевтических и биоаналитических исследований ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России.

Объектом исследования явились соединения, являющиеся производными N-(этоксикарбонил) сиднонимина с различными заместителями у 3-го атома 1,2,3-оксадиазола (табл. 1).

Для изучения накопления соединений-лидеров в структурах центральной нервной системы был выполнен фармакологический эксперимент на крысах, целью которого явилась сравнительная оценка концентрации того или иного вещества в плазме крови и тканях головного мозга после однократного внутривенного введения с последующим вычислением коэффициентов межтканевого распределения.

Исследования были выполнены на 65 крысах Wistar мужского пола массой около 300 г (питомник ООО «СМК СТЕЗАР», Россия). Клетки с животными находились в контролируемых условиях окружающей среды (20–26 °C и 30–70% относительная влажность). В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения и 8–10-кратная смена объема воздуха в час. Крыс кормили полнорационным комбикормом ПК-120 (ООО «Лабораторкорм»), поили фильтрованной водопроводной водой *ad libitum*. Чистка клеток, влажная уборка комнат, а также замена бутылок с водой на

Таблица 1. Структурные формулы соединений-лидеров группы сиднонимина

Структурная формула	Шифр	Структурная формула	Шифр
	925		918
	935		936
	937		BBP2023
	926		934
	930		933

новые осуществлялась ежедневно. Вечером накануне эксперимента животные были лишены корма.

Из активных фармацевтических субстанций (АФС) исследуемых соединений-лидеров в выпарной колбе была приготовлена смесь, содержащая по 270 мкмоль каждого вещества. Дополнительно в состав комбинации была введена АФС молсидомина в эквивалентном количестве. Полученная смесь была количественно перенесена в мерную колбу объемом 10 мл и растворена в диметилсульфоксиде. Аликвота (926 мкл) полученного комбинированного раствора (индивидуальная концентрация каждого вещества 27 мкмоль/мл) перенесена в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворена в кукурузном масле. Комбинированный масляный раствор (0,5 мкмоль/мл) был использован для приготовления 10% эмульсии кукурузного масла в воде, с индивидуальной концентрацией каждого соединения 0,05 мкмоль/мл. Полученную эмульсию вводили подопытным крысам однократно внутрижелудочно с помощью одноразового шприца, снабженного зондом, из расчета 5 мл на 300 г массы тела. Индивидуальные дозы комбинированного препарата были определены после предварительного взвешивания крыс и обеспечены изменением вводимого объема эмульсии. Таким образом, индивидуальная доза каждого соединения для крыс составила 0,82 мкмоль/кг, что эквивалентно однократному применению молсидомина у человека в стандартной дозе 2 мг.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации с помощью гильотины (Open Science) в следующих временных точках от момента введения эмульсии: 7,5; 15; 30; 45; 60; 90 минут; 2; 4; 6; 8; 12 и 24 часа, кроме этого дополнительно использовали группу

интактных крыс (точка 0 часов). На каждую временную точку приходилось по 5 крыс. Во время проведения декапитации отбирали кровь в объеме 2 мл в полипропиленовые пробирки, содержащие  $K_2$ ЭДТА, интенсивно перемешивали покачиванием, после чего немедленно отделяли плазму центрифугированием при 3500 об./мин в течение 10 мин с помощью лабораторной центрифуги LMC-4200R (Biosan, Латвия). Аликвоту плазмы объемом 100 мкл объединяли с 400 мкл раствора внутреннего стандарта (IS, N-(этоксикарбонил)-3-(4-метилпентан-2-ил)сиднонимин, 100 нг/мл) в метаноле с добавлением 0,1% муравьиной кислоты, смешивали на вортексе Microspin FV-2400 (Biosan, Латвия) в течение 30 секунд и помещали в морозильную камеру.

После забора крови немедленно проводили извлечение головного мозга, который промывали в физиологическом растворе, обсушивали фильтровальной бумагой, разделяли на две части по продольной щели. Половину мозга помещали в предварительно взвешенную на аналитических весах пробирку Эппендорфа объемом 2 мл. Определяли массу фрагмента путем повторного взвешивания заполненной пробирки. Немедленно добавляли 0,1% водный раствор муравьиной кислоты из расчета на 100 мг ткани — 400 мкл. В пробирку добавляли бусину из кварцевого стекла и подвергали обработке с помощью гомогенизатора Minilys (Bertin Technologies, Франция) в два подхода по 2 минуты. Пробоподготовку полученных гомогенатов осуществляли аналогично плазме крови.

Гомогенаты головного мозга, плазму крови и готовые экстракты хранили до анализа при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$  в морозильной камере MDF-136

(Sano, Япония). В биоаналитической лаборатории надосадочную жидкость отделяли с помощью центрифуги ЕВА 400Р (ЕАС, Россия) при ускорении 21 000 g и температуре –10 °С в течение 20 мин, 50 мкл супернатанта переносили в одноразовые полиэтиленовые вставки в хроматографические виалы и помещали в автосамплер хроматографа.

Для количественного определения соединений-лидеров группы сидномина в плазме крови и гомогенатах головного мозга была разработана и валидирована биоаналитическая ВЭЖХ–МС/МС методика. Разделение исследуемых веществ проводили на колонке Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4,6 × 100 мм, 2,7 мкм с предколонкой Phenomenex C18 4,0 × 3 мм, элюирование осуществляли смесью деионизированной воды и ацетонитрила с добавлением 0,1% муравьиной кислоты в градиентном режиме. Хроматографирование выполняли с помощью ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Германия), детектирование осуществляли с использованием квадрупольного масс-спектрометра Sciex QTrap 3200 MD (AB Sciex, Сингапур) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) при положительной ионизации. Концентрации аналитов были рассчитаны с помощью ПО Analyst 1.6.3 (AB Sciex)

по калибровочным графикам зависимости площади хроматографического пика аналита, нормированной на площадь IS, от номинальной концентрации аналита.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе разработки биоаналитической методики для всех аналитов и внутреннего стандарта были выбраны по два фрагментарных иона, для которых была выполнена оптимизация параметров, обеспечивающих наилучшую чувствительность анализа (табл. 2). Масс-спектры ионов-продуктов определяемых веществ представлены на рис. 1.

Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4,6 × 100 мм, 2,7 мкм в сочетании с предколонкой Phenomenex C18 4,0 × 3 мм 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле и деионизированной воде в градиентном режиме при скорости потока 0,6 мл/мин (табл. 3). На рис. 2 представлена общая хроматограмма стандартного образца плазмы крови крыс с индивидуальной концентрацией каждого исследуемого соединения 0,2 нмоль/мл.

После проведения пробоподготовки образцы плазмы крови и гомогенатов головного мозга крыс были проанализированы в отдельных аналитических сериях.

Таблица 2. Параметры масс-спектрометрической детекции определяемых соединений

Масс-спектрометр			Sciex QTrap 3200 MD		
Температура источника ионов, °С			450		
Напряжение ионизации, В			5500		
Давление газа-завесы, psi			20		
Давление газа-распылителя, psi			35		
Давление газа-нагревателя, psi			45		
Потенциал на входе в ячейку соударений (EP), В			10		
Вещество, шифр	MRM-переход, m/z	Dwell, мсек	Потенциал декластеризации (DP), В	Энергия соударений (CE), эВ	Потенциал на выходе из ячейки соударений (CXP), В
925	186,1/102,1	50	46,0	19,0	3,4
	186,1/126,1			21,0	3,0
935	230,1/102,1	50	19,0	17,0	3,2
	230,1/73,2			15,0	2,5
937; 926	214,1/102,1	50	40,0	14,0	3,0
	214,1/57,0			22,0	2,4
930	240,1/102,1	50	37,0	15,0	3,5
	240,1/83,1			22,0	2,8
918	248,1/131,2	50	21,0	26,0	3,4
	248,1/91,1			25,0	3,0
936	306,1/102,1	50	34,0	22,0	3,7
	306,1/91,1			32,0	2,9
ВВР2023	256,2/102,0	50	38,0	14,0	3,5
	256,2/57,1			25,0	2,5
934	270,2/102,1	50	49,0	17,0	3,4
	270,2/71,0			25,0	2,7
933	298,2/102,1	50	56,0	19,0	3,2
	298,2/85,1			21,0	2,7
Молсидомин	243,1/86,1	50	20,0	14,0	2,8
	243,1/56,1			29,0	3,0
IS	242,2/102,0	50	32,0	14,0	3,5
	242,2/57,1			25,0	2,7

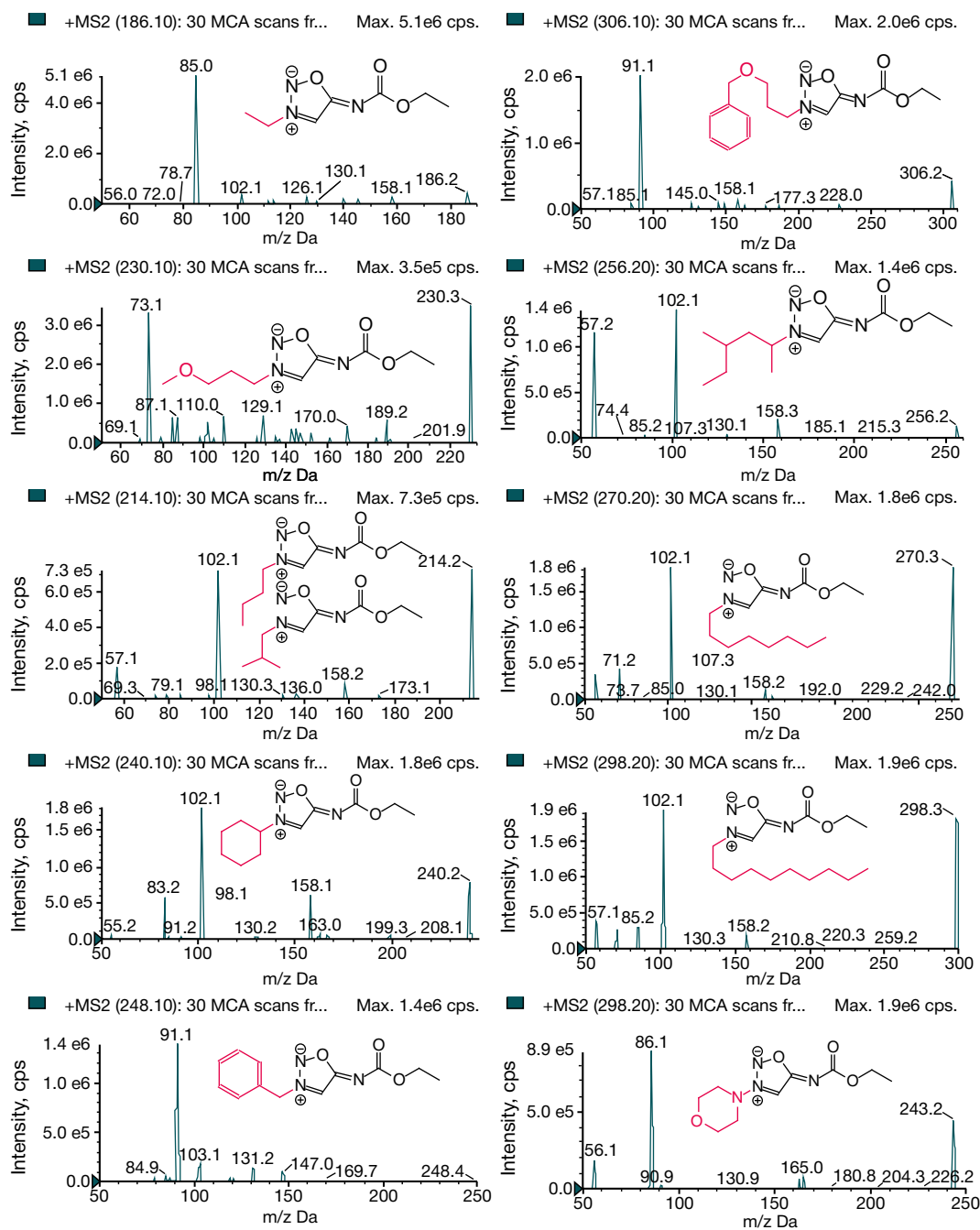


Рис. 1. Масс-спектры ионов-продуктов исследуемых соединений-лидеров группы сиднонимина, молсидомина и внутреннего стандарта

Каждая серия включала в себя холостой образец (не содержащий исследуемые соединения и внутренний стандарт), нулевой образец (содержащий только внутренний стандарт), калибровочные образцы, образцы контроля качества в 4 уровнях концентраций и исследуемые образцы. Концентрации соединений группы сиднонимина были рассчитаны по калибровочной зависимости площади хроматографического пика аналита, нормированной на площадь внутреннего стандарта, от номинальной концентрации аналита. Для построения калибровочных кривых использовали линейную регрессию. Контроль точности и прецизионности (CV%) анализа в каждой аналитической серии был осуществлен с помощью образцов контроля качества. Отклонения от номинальной концентрации аналитов и CV% между повторными инъекциями калибровочных и контрольных образцов

были в пределах 15% на всех уровнях концентраций, что демонстрировало приемлемость аналитической серии.

По усредненным результатам количественного определения соединений группы сиднонимин в биоматериале были построены фармакокинетические кривые в плазме крови (рис. 3) и тканях головного мозга крыс (рис. 4).

Для сравнительной оценки проникновения исследуемых соединений в структуры головного мозга крыс были рассчитаны коэффициенты межтканевого распределения ( $K_p$ ) как отношение индивидуальной концентрации каждого вещества в тканях головного мозга к концентрации в плазме крови. Данный показатель был рассчитан для всех животных в каждой временной точке, на основании индивидуальных значений  $K_p$  были вычислены средние значения показателя в каждую временную точку после

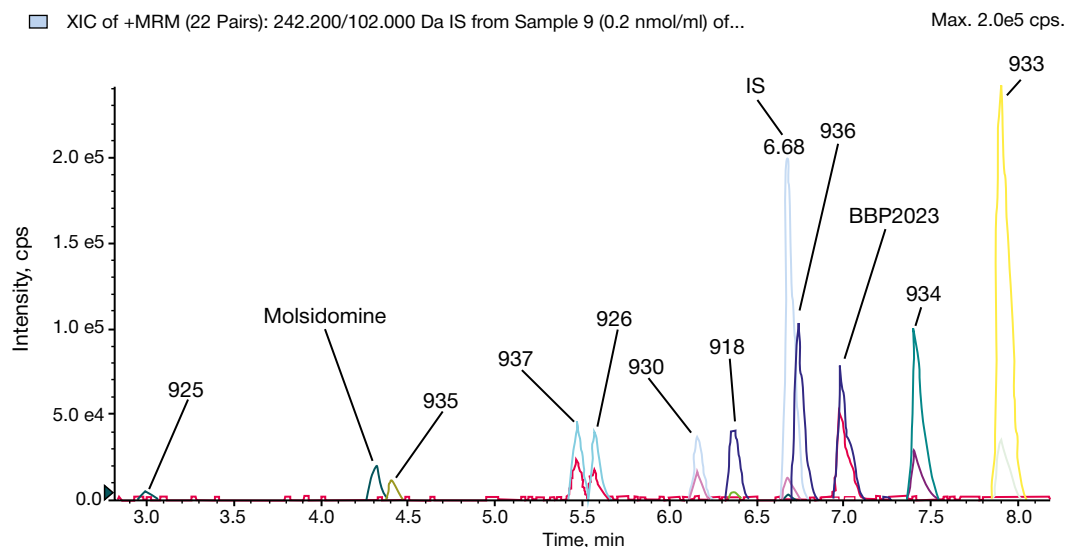


Рис. 2. Общая хроматограмма стандартного образца плазмы крови крыс с индивидуальной концентрацией каждого исследуемого соединения 0,2 нмоль/мл

Таблица 3. Хроматографические параметры определения соединений-лидеров группы сиднонимина

Хроматограф	Agilent Technologies 1260 Infinity II			
Хроматографическая колонка	Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4,6 × 100 мм, 2,7 мкм			
Защитная колонка	Phenomenex C18 4,0 × 3 мм			
Элюент А	Деионизированная вода + 0,1% муравьиной кислоты			
Элюент В	Ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты			
Программа градиента	Время, мин	Скорость потока, мл/мин	% А	% В
	0,0	0,6	90	10
	3,5		55	45
	4,5		0	100
	8,0		0	100
	8,01		90	10
10,0	90		10	
Температура термостата колонки, °С	30			
Объем пробы, мкл	10			
Общая продолжительность анализа, мин	10			
Промывка инжектора	Через порт промывки, 5 с, 50%-й водный раствор метанола			

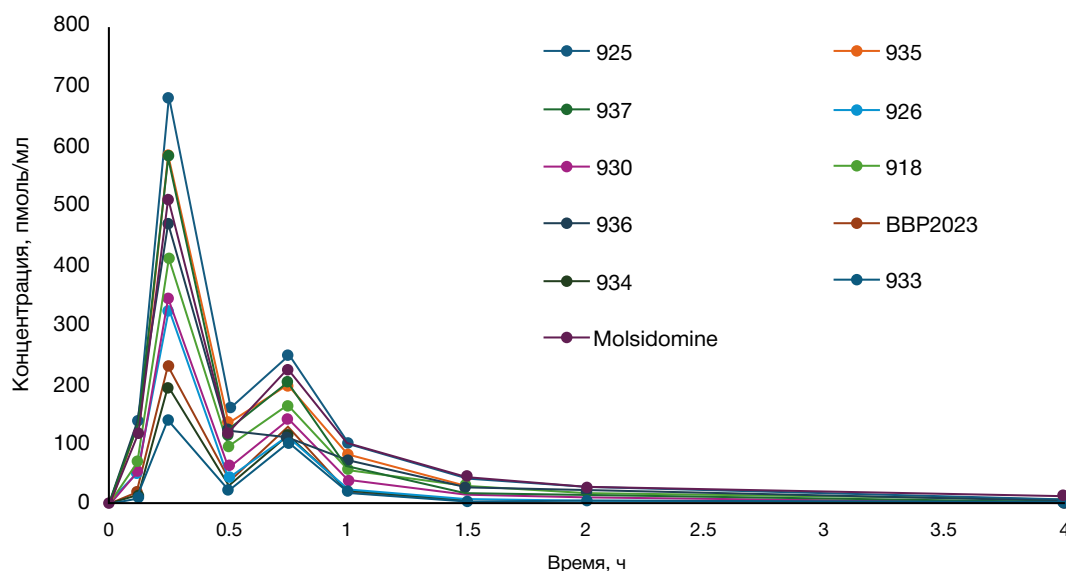
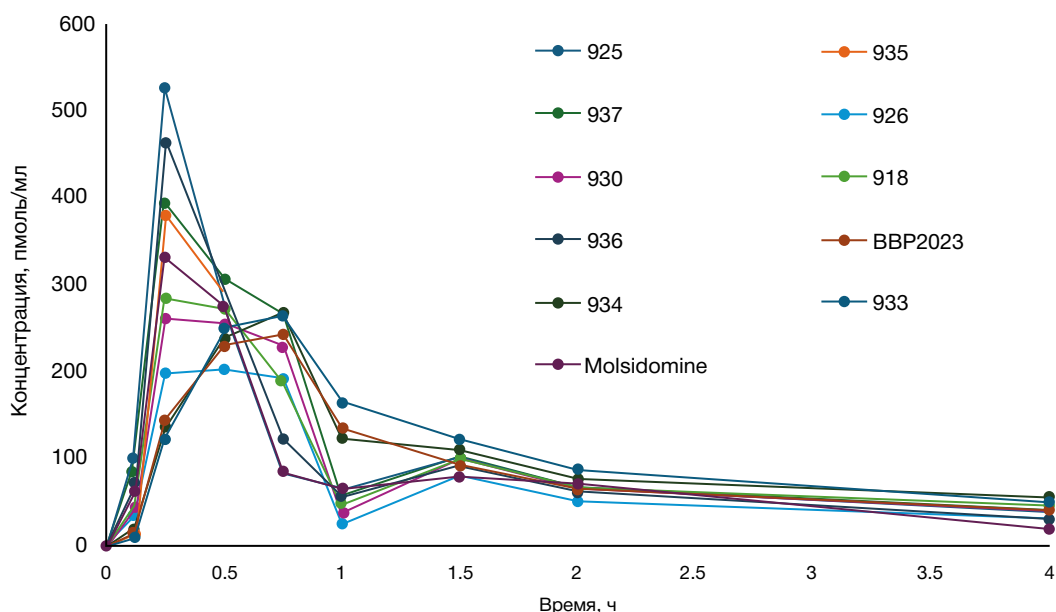


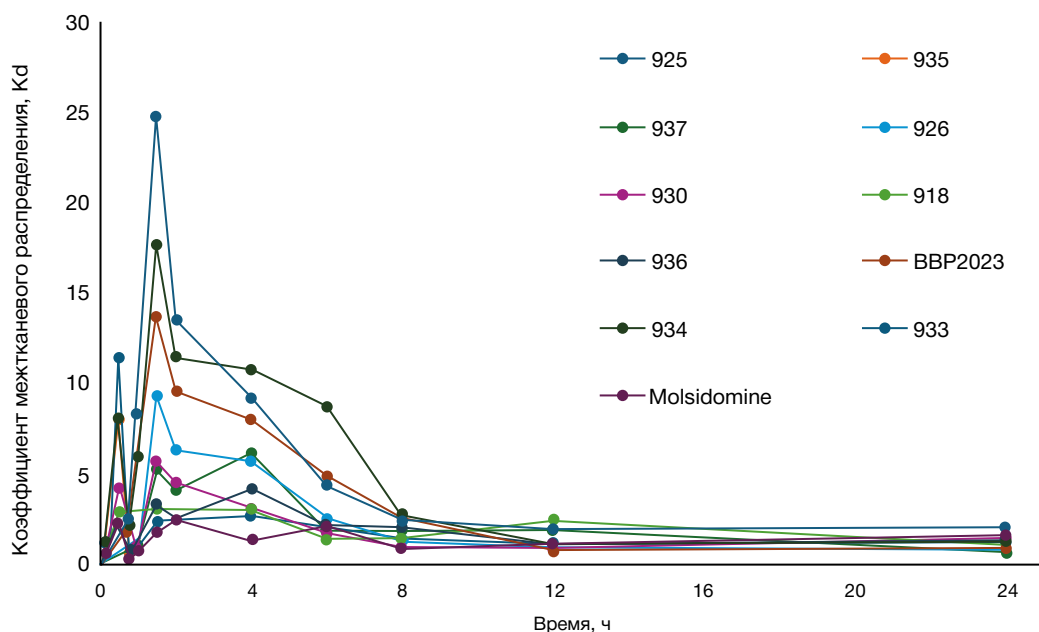
Рис. 3. Фармакокинетические кривые исследуемых соединений группы сиднонимина в плазме крови крыс, получавших однократно внутривенно комбинацию с индивидуальной дозой каждого вещества 0,82 мкмоль/кг.

Примечание. Для лучшего восприятия на диаграмме не указаны пределы погрешностей



**Рис. 4.** Фармакокинетические кривые исследуемых соединений группы сиднониминов в тканях головного мозга крыс, получавших однократно внутривенно комбинацию с индивидуальной дозой каждого вещества 0,82 мкмоль/кг.

Примечание. Для лучшего восприятия на диаграмме не указаны пределы погрешностей



**Рис. 5.** Динамика изменения среднего значения  $K_d$  «головной мозг/плазма крови» исследуемых соединений группы сиднониминов у крыс, получавших однократно внутривенно комбинацию с индивидуальной дозой каждого вещества 0,82 мкмоль/кг.

Примечание. Для лучшего восприятия на диаграмме не указаны пределы погрешностей

исключения выбросов, обнаруженных с помощью статистического теста Граббса (рис. 5).

Кроме этого, были рассчитаны усредненные значения  $K_d$  «головной мозг/плазма крови» для каждого изучаемого соединения группы сиднониминов по всем временным точкам (рис. 6).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам фармакокинетических исследований установлено, что для всех изучаемых соединений группы сиднониминов время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) в плазме крови крыс составляет 15 минут. Отсутствие достоверных различий данного

показателя между исследуемыми соединениями, вероятно, обусловлено применяемой лекарственной формой (масляной эмульсией), обеспечивающей быстрое поступление в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта как липофильных, так и гидрофильных веществ. Кроме того, для всех веществ наблюдается наличие второго пика концентрации в плазме крови, соответствующего 90 минутам, что объясняется установленной по результатам ранее проведенных исследований [15] энтерогепатической циркуляцией. Наибольшие значения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) в плазме крови установлены для соединений, имеющих в составе радикалы: 4-морфолинил (молсидомин), этил (925), 3-метокси-пропил (935). Наименьшие значения

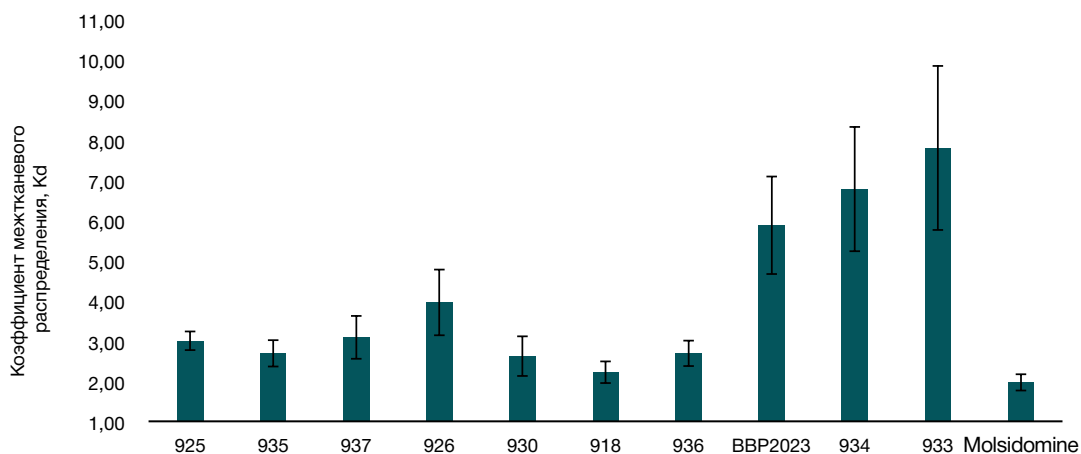


Рис. 6. Усредненные значения  $K_d$  «головной мозг/плазма крови» по всем временным точкам у крыс, получавших однократно внутривенно комбинацию соединений группы сиднониминнов с индивидуальной дозой каждого вещества 0,82 мкмоль/кг

$C_{\max}$  наблюдаются для сиднониминнов, в строении которых имеются радикалы: децил (933), октил (934), 4-метилгексан-2-ил (ВВР2023).

Сравнительный анализ фармакокинетических кривых исследуемых соединений группы сиднониминнов в тканях головного мозга крыс показывает наличие выраженных различий. Так, для веществ: ВВР2023, 933, 934 значение  $T_{\max}$  составляет в среднем 45 минут, для остальных соединений — 15 минут. Кроме того, для ВВР2023, 933 и 934 наблюдаются более плавные нарастание и падение концентрации в тканях головного мозга.

Сравнительная оценка усредненных значений коэффициентов межтканевого распределения «головной мозг/плазма крови» показывает наличие достоверных различий данного показателя у вышеперечисленных соединений и молсидомина (рис. 6). Данный факт свидетельствует об относительном преобладании соединений ВВР2023, 933, 934 в структурах центральной нервной системы по сравнению с плазмой крови на протяжении времени наблюдения.

Кроме того, прослеживается прямая зависимость увеличения среднего значения  $K_d$  «головной мозг/плазма крови» от количества углеводородных групп в составе радикала у 3-го атома 1,2,3-оксадиазола в структуре исследуемых веществ. Данный факт соотносится с поведением соединений при проведении хроматографического анализа методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (рис. 2). Таким образом, увеличение гидрофобности соединений группы сиднониминнов за счет введения в их

структуру углеводородного радикала способствует более выраженному распределению данных веществ в структуры головного мозга, что является важным при разработке средств фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения.

## ВЫВОДЫ

Среди изученных веществ группы сиднониминнов наибольший интерес представляет соединение-лидер с лабораторным шифром ВВР2023. Проведенные дополнительные исследования биотрансформации позволили установить, что одним из метаболитов ВВР2023 является 1,3-диметиламин (геранамин), являющийся соединением с установленной психостимулирующей активностью [16]. Данный факт может быть полезен при терапии нарушений мозгового кровообращения, сопровождающихся угнетением центральной нервной системы.

Выбранное соединение-лидер обладает экспериментально подтвержденной церебральной вазодилатирующей активностью, имеет оптимальный фармакокинетический профиль в тканях головного мозга, а также характеризуется наличием плейотропных эффектов (прокогнитивный, психостимулирующий), что делает его перспективным лекарственным кандидатом, рекомендуемым для дальнейших расширенных доклинических исследований эффективности и безопасности.

## Литература

- Khan T, Yadav R, Kesharwani AK, & Chourasia K. A review on synthesis, characterization, and pharmacological properties of some sydnone derivatives. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2025; 22(4): 359–380. DOI: 10.2174/1570193X21666230831153810.
- Idocin AF, Specklin S, & Taran F. Sydnonimines: synthesis, properties and applications in chemical biology. *Chemical Communications*. 2025; 61(31): 5704–5718. DOI: 10.1039/D5CC00535C.
- Fershtat LL, & Zhilin ES. Recent advances in the synthesis and biomedical applications of heterocyclic NO-donors. *Molecules*. 2021; 26(18): 5705. DOI: 10.3390/molecules26185705.
- Hossain SL, Mathews M, Nagarajappa VSB, Kumar BK, Yelamaggad CVV, & Singh R. Antiproliferative, apoptosis-inducing activity and molecular docking studies of sydnone compounds. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2022; 18(3): 681–690. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_1614\_20.
- Pétry N, Luttringer F, Bantreil X, & Lamaty F. A mechanochemical approach to the synthesis of sydnone and derivatives. *Faraday Discussions*. 2023; 241: 114–127. DOI: 10.1039/D2FD00096B.
- Srivastava SK, Singh SP, & Rao DP. Synthesis of Mesoionic 1-aryl-4-(phenyl/p-chlorophenyl) imidazo [2, 1-b] thiazol-4-ones and Study of their Monoamine Oxidase, Succinate Dehydrogenase Inhibitory, Anti-convulsant, and Antibacterial Activity. 2022. DOI: 10.33263/LIANBS123.090.
- Shuvaev AD, Zhilin ES, & Fershtat LL. NOBF4-Mediated Assembly of the Sydnone Imine Scaffold in the Synthesis of Double Nitric Oxide Donors. *Synthesis*. 2023; 55(12): 1863–1874. DOI: 10.1055/a-2011-7264.



8. Yoon H, Park S, & Lim M. Dynamics of irreversible NO release from photoexcited Molsidomine. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2023; 14(2): 516–523. DOI: 10.1021/acs.jpcclett.2c03613.
9. Khmel'nitskaya EY, Levina VI, Trukhacheva LA, Grigoriev NB, Kalinin VN, Cherepanov IA, ... & Granik VG. Sydnominines as exogenous NO donors. *Russian chemical bulletin*. 2004; 53(12): 2840–2844. DOI: 10.1007/s11172-005-0199-2.
10. Chepur SV. Combat Stress: Formation Mechanisms and Targets of Directed Pharmacological Effects. *Human Physiology*. 2024; 50(6): 657–663. DOI: 10.1134/S0362119724701123.
11. An JM, Moon SA, Hong SY, Kang JW, & Seo JT. Neuroprotective effect of 3-morpholinosydnimine against Zn<sup>2+</sup>-induced PC12 cell death. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 748: 37–44. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.12.003.
12. Utkina-Sosunova I, Chiorazzi A, de Planell-Saguer M, Li H, Meregalli C, Pozzi E, & Lotti F. Molsidomine provides neuroprotection against vincristine-induced peripheral neurotoxicity through soluble guanylyl cyclase activation. *Scientific reports*. 2024; 14(1): 19341. DOI: 10.1038/s41598-024-70294-w.
13. Barcelos MP, Gomes SQ, Federico LB, Francischini IAG, Hage-Melim LID S., Silva G M, & de Paula da Silva CHT. Lead optimization in drug discovery. In *Research topics in bioactivity, environment and energy: experimental and theoretical tools*. 2022; 481–500. Cham: Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-031-07622-0\_19.
14. Verma S, & Pathak RK. Discovery and optimization of lead molecules in drug designing. In *Bioinformatics*. 2022; 253–267. Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-323-89775-4.00004-3
15. Popov NS, Terekhov VM, Baranov MS, Balabanyan VY, Kaurova DE, Myasnyank IN & Terekhova EA. In vivo assessment of the role of liver metabolism in sydnone imine biotransformation. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2025; (3): 46–52. DOI: 10.24075/brsmu.2025.026.
16. Popov NS, Gavrilenko DA, Pavlov RD, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Ivanov DS & Balabanyan VY. Study of the biotransformation of a new sydnimine derivative with predominant cerebral vasodilatory activity. *Research Results in Pharmacology*. 2025; 11(4): 258–271. DOI:10.18413/rrpharmacology.11.1042

## References

1. Khan T, Yadav R, Kesharwani AK, & Chourasia K. A review on synthesis, characterization, and pharmacological properties of some sydnone derivatives. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2025; 22(4): 359–380. DOI: 10.2174/1570193X21666230831153810
2. Idocin AF, Specklin S, & Taran F. Sydnominines: synthesis, properties and applications in chemical biology. *Chemical Communications*. 2025; 61(31): 5704–5718. DOI: 10.1039/D5CC00535C.
3. Fershtat LL, & Zhilin ES. Recent advances in the synthesis and biomedical applications of heterocyclic NO-donors. *Molecules*. 2021; 26(18): 5705. DOI: 10.3390/molecules26185705
4. Hossain SL, Mathews M, Nagarajappa VSB, Kumar BK, Yelamaggad CV, & Singh R. Antiproliferative, apoptosis-inducing activity and molecular docking studies of sydnones compounds. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2022; 18(3): 681–690. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_1614\_20.
5. Pétry N, Luttringer F, Bantreil X, & Lamaty F. A mechanochemical approach to the synthesis of sydnones and derivatives. *Faraday Discussions*. 2023; 241: 114–127. DOI: 10.1039/D2FD00096B.
6. Srivastava SK, Singh SP, & Rao DP. Synthesis of Mesoionic 1-aryl-4-(phenyl/p-chlorophenyl) imidazo [2, 1-b] thiazol-4-ones and Study of their Monoamine Oxidase, Succinate Dehydrogenase Inhibitory, Anti-convulsant, and Antibacterial Activity. 2022. DOI: 10.33263/LIANBS123.090.
7. Shuvaev AD, Zhilin ES, & Fershtat LL. NOBF<sub>4</sub>-Mediated Assembly of the Sydnone Imine Scaffold in the Synthesis of Double Nitric Oxide Donors. *Synthesis*. 2023; 55(12): 1863–1874. DOI: 10.1055/a-2011-7264.
8. Yoon H, Park S, & Lim M. Dynamics of irreversible NO release from photoexcited Molsidomine. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2023; 14(2): 516–523. DOI: 10.1021/acs.jpcclett.2c03613.
9. Khmel'nitskaya EY, Levina VI, Trukhacheva LA, Grigoriev NB, Kalinin VN, Cherepanov IA, ... & Granik VG. Sydnominines as exogenous NO donors. *Russian chemical bulletin*. 2004; 53(12): 2840–2844. DOI: 10.1007/s11172-005-0199-2.
10. Chepur SV. Combat Stress: Formation Mechanisms and Targets of Directed Pharmacological Effects. *Human Physiology*. 2024; 50(6): 657–663. DOI: 10.1134/S0362119724701123.
11. An JM, Moon SA, Hong SY, Kang JW, & Seo JT. Neuroprotective effect of 3-morpholinosydnimine against Zn<sup>2+</sup>-induced PC12 cell death. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 748: 37–44. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.12.003.
12. Utkina-Sosunova I, Chiorazzi A, de Planell-Saguer M, Li H, Meregalli C, Pozzi E, & Lotti F. Molsidomine provides neuroprotection against vincristine-induced peripheral neurotoxicity through soluble guanylyl cyclase activation. *Scientific reports*. 2024; 14(1): 19341. DOI: 10.1038/s41598-024-70294-w.
13. Barcelos MP, Gomes SQ, Federico LB, Francischini IAG, Hage-Melim LID S., Silva G M, & de Paula da Silva CHT. Lead optimization in drug discovery. In *Research topics in bioactivity, environment and energy: experimental and theoretical tools*. 2022; 481–500. Cham: Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-031-07622-0\_19.
14. Verma S, & Pathak RK. Discovery and optimization of lead molecules in drug designing. In *Bioinformatics*. 2022; 253–267. Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-323-89775-4.00004-3
15. Popov NS, Terekhov VM, Baranov MS, Balabanyan VY, Kaurova DE, Myasnyank IN & Terekhova EA. In vivo assessment of the role of liver metabolism in sydnone imine biotransformation. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2025; (3): 46–52. DOI: 10.24075/brsmu.2025.026.
16. Popov NS, Gavrilenko DA, Pavlov RD, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Ivanov DS & Balabanyan VY. Study of the biotransformation of a new sydnimine derivative with predominant cerebral vasodilatory activity. *Research Results in Pharmacology*. 2025; 11(4): 258–271. DOI:10.18413/rrpharmacology.11.1042