

Изучение противовоспалительной активности 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетариламмония, оказывающих действие на свертывающую систему крови

Ф. В. Собин✉, Н. А. Пулина, С. В. Чашина, А. В. Старкова, И. П. Рудакова, Н. А. Бузмакова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Собин Федор Владимирович. E-mail: fff-2005@mail.ru

ORCID: Ф. В. Собин – <https://orcid.org/0000-0002-8416-6934>; Н. А. Пулина – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>;
С. В. Чашина – <https://orcid.org/0000-0003-4427-310X>; А. В. Старкова – <https://orcid.org/0009-0004-2545-5180>;
И. П. Рудакова – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>; Н. А. Бузмакова – <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>.

Статья поступила: 10.11.2023

Статья принята в печать: 19.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

Резюме

Введение. Актуально использование антикоагулянтов в терапевтической, кардиологической, неврологической практике, гериатрии, акушерстве и гинекологии, а также при осложнениях, связанных с инфекцией COVID-19 и вакцинацией. Ведутся углубленные исследования дополнительных плейотропных эффектов существующих антикоагулянтов. Обнаружено противовоспалительное действие гепаринов и прямых пероральных антикоагулянтов. Особый акцент делается на существующую тесную связь между коагуляцией и воспалительными процессами. Активно обсуждается взаимодействие антикоагулянтов с нестероидными противовоспалительными средствами при совместном приеме. Сочетание антикоагулянтного и противовоспалительного действия в одной химической молекуле может разрешить проблему полипрагмазии.

Цель. Изучить противовоспалительную активность перспективных 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетариламмония, оказывающих действие на свертывающую систему крови.

Материалы и методы. Для дальнейшего изучения противовоспалительной активности выбраны 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноаты гетариламмония, оказывающие действие на свертывающую систему крови. Противовоспалительное действие исследовали на модели острого воспалительного отека у беспородных крыс обоего пола массой 180–250 г. Изучаемые соединения вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали субстанции диклофенака натрия и нимесулида, вводимые аналогично. Острую токсичность веществ, показавших активность, исследовали на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18–22 г с определением ЛД₅₀.

Результаты и обсуждение. Все изученные 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноаты гетариламмония оказывают противовоспалительное действие различной степени выраженности. Данные по исследованию острой токсичности при внутривенном введении позволяют отнести изученные соединения к 4,5 классу классификации опасности химической продукции.

Заключение. Изучена противовоспалительная активность четырнадцати 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетариламмония. Пять бутеноатов оказывают действие ниже препаратов сравнения, восемь соединений сопоставимы с действием референтных препаратов, одно соединение превосходит нимесулид. Изученные соединения могут быть отнесены к 4,5 классу классификации опасности химической продукции. Выбраны лекарственные кандидаты для дальнейшего фармакологического, токсикологического и технологического изучения.

Ключевые слова: 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноаты гетариламмония, острая токсичность, противовоспалительная активность

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

Вклад авторов. Ф. В. Собин провел синтез целевых соединений, участвовал в исследовании противовоспалительной активности, принимал непосредственное участие в написании и корректировке статьи. Н. А. Пулина осуществляла научное руководство проведенных исследований, принимала участие в написании и рецензировании статьи. С. В. Чашина, А. В. Старкова, И. П. Рудакова изучили острую токсичность и противовоспалительную активность 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетариламмония, участвовали в обработке результатов и написании статьи. Н. А. Бузмакова приняла участие в синтезе и изучении исследуемых соединений. Данная статья была написана и согласована при участии всех авторов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (шифр 720000Ф.99.1.БН62АБ06000), 2023 год.

Для цитирования: Собин Ф. В., Пулина Н. А., Чашина С. В., Старкова А. В., Рудакова И. П., Бузмакова Н. А. Изучение противовоспалительной активности 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетариламмония, оказывающих действие на свертывающую систему крови. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4–1):146–150. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1645](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1645)

Study of the Anti-inflammatory Activity of 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenates of Heterylammonium, which Have an Effect on the Blood Clotting System

Fedor V. Sobin✉, Natalia A. Pulina, Svetlana V. Chashchina, Alla V. Starkova,
Irina P. Rudakova, Nadezhda A. Buzmakova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

✉ Corresponding author: Fedor V. Sobin. E-mail: fff-2005@mail.ru

ORCID: Fedor V. Sobin – <https://orcid.org/0000-0002-8416-6934>; Natalia A. Pulina – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>;
Svetlana V. Chashchina – <https://orcid.org/0000-0003-4427-310X>; Alla V. Starkova – <https://orcid.org/0009-0004-2545-5180>;
Irina P. Rudakova – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>; Nadezhda A. Buzmakova – <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>.

Received: 10.11.2023

Revised: 19.12.2023

Published: 27.12.2023

Abstract

Introduction. The use of anticoagulants is relevant in therapeutic, cardiological, neurological practice, geriatrics, obstetrics and gynecology, as well as in complications associated with COVID-19 infection and vaccination. In-depth studies of additional pleiotropic effects of existing anticoagulants are being conducted. The anti-inflammatory effect of heparins and direct oral anticoagulants was found. Special emphasis is placed on the existing close relationship between coagulation and inflammatory processes. The interaction of anticoagulants with nonsteroidal anti-inflammatory drugs when taken together is actively discussed. The combination of anticoagulant and anti-inflammatory action in one chemical molecule can solve the problem of polypragmasia.

Aim. To study the anti-inflammatory activity of promising 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenates of heterylammonium, which have an effect on the blood clotting system.

Materials and methods. For further study of anti-inflammatory activity, 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenates of heterylammonium, which have an effect on the blood clotting system, were selected. The anti-inflammatory effect was studied on a model of acute inflammatory edema in mongrel rats of both sexes weighing 180–250 g. The studied compounds were administered intragastrically. Diclofenac sodium and nimesulide substances administered similarly were used as comparison drugs. Acute toxicity of substances that showed activity was studied on white nonlinear mice of both sexes weighing 18–22 g with the definition of LD₅₀.

Results and discussion. All the studied 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenates of heterylammonium have anti-inflammatory effects of varying severity. Data on the study of acute toxicity during intragastric administration, allow us to attribute the studied compounds to the 4.5 class of the hazard classification of chemical products.

Conclusion. The anti-inflammatory activity of 14 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenates of heterylammonium has been studied. Five butanoate have an effect lower than comparison drugs, eight compounds are comparable to the effect of reference drugs, one compound is superior to nimesulide. The studied compounds can be assigned to class 4,5 of the hazard classification of chemical products. Medicinal candidates have been selected for further pharmacological, toxicological and technological study.

Keywords: 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenate of heterylammonium, acute toxicity, anti-inflammatory activity

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Fedor V. Sobin carried out the synthesis of target compounds, participated in the study of anti-inflammatory activity, took a direct part in writing and correcting the article. Natalia A. Pulina carried out scientific guidance of the research, took part in writing and reviewing the article. Svetlana V. Chashchina, Alla V. Starkova, Irina P. Rudakova studied acute toxicity and anti-inflammatory activity 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenates of heterylammonium, participated in the processing of the results and writing the article. Nadezhda A. Buzmakova took part in the synthesis and study of the studied compounds. This article was written and agreed upon with the participation of all the authors.

Funding. The study was carried out with financial support within the framework of the state task of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (code 720000Ф.99.1.5Н62АБ06000), 2023.

For citation: Sobin F. V., Pulina N. A., Chashchina S. V., Starkova A. V., Rudakova I. P., Buzmakova N. A. Study of the anti-inflammatory activity of 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenates of heterylammonium, which have an effect on the blood clotting system. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):146–150. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1645](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1645)

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день использование антикоагулянтов является одним из ключевых направлений фармакотерапии многих патологических состояний. По-прежнему крайне актуально использование данной группы препаратов в терапевтической, кардиологической, неврологической практике, гериатрии, а также в акушерстве и гинекологии [1–4]. Дополнительный интерес связан с большим количеством тромботических осложнений, связанных с инфекцией COVID-19 и вакцинацией [4]. Ведутся углубленные исследования дополнительных плейотропных эффек-

тов существующих антикоагулянтов. Обнаружены противовирусное, противоопухолевое и противовоспалительное действие гепаринов и прямых пероральных антикоагулянтов. Особый акцент делается на существующей тесной связи между коагуляцией и воспалительными процессами в живом организме, вносящих свой вклад в физиопатологию некоторых состояний, таких как повышенная свертываемость крови и атеросклероз [5–9]. Активно обсуждается взаимодействие антикоагулянтов с нестероидными противовоспалительными средствами при совместном приеме, а также необходимость контроля их комплексного употребления и минимизации рис-

ков побочного действия [10–13]. Сочетание антикоагулянтного и противовоспалительного действия в одной химической молекуле может разрешить проблему полипрагмазии. Таким образом, наличие дополнительного выраженного флоголитического эффекта у существующих и разрабатываемых современных антикоагулянтов несомненно является фармакологически обоснованным, а также может стать конкурентным преимуществом перед уже существующими аналогами.

Ранее в процессе фармакологического скрининга по поиску соединений обладающих антикоагулянтным действием нами обнаружен ряд 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетариламмония, обладающих выраженным действием на систему свертывания крови. Представляется интересным изучить возможное дополнительное противовоспалительное действие перспективных соединений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для дальнейшего изучения противовоспалительной активности нами выделено четырнадцать 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетариламмония, которым были присвоены условные шифры от А до N. Все перспективные соединения были нами ресинтезированы по методикам, описанным ранее авторским коллективом данной статьи. Структура соединений подтверждена комплексом физико-химических методов исследований. Противовоспалительное действие перспективных соединений исследовали на модели острого воспалительного отека, моделированного введением субплантарно 1%-го водного раствора каррагенина (Zhejiang Top Hydrocolloids Co., Ltd., Китай, срок годности до 03.2024) в объеме 0,1 мл в заднюю левую лапу белым беспородным крысам обоего пола массой 180–250 г. О силе воспалительной реакции во времени делали заключение по изменению объема стопы, регистрируемой онкометрически (плетизмометр Ugo Basile). Изучаемые соединения вводили внутривенно в виде взвеси в 2%-м крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 1 ч до введения флогенного агента¹. В качестве референтных препаратов применяли субстанцию диклофенака натрия производства АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия, срок годности до 11.2025 (ФС 002077-240920) в дозе 10 мг/кг, субстанцию нимесулида производства АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия, срок годности до 02.2025 (ФС 002069-100920) в дозе 50 мг/кг, вводимые аналогично. Результаты фармакологических испытаний обработаны статистически с помощью программ Windows XP (Excel) с использованием t-критерия Стьюдента и представлены на рисунке 1.

¹ Миронов А. Н., и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

Острую токсичность веществ, показавших активность, исследовали на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18–22 г с определением ЛД₅₀ на 6 животных (по методу Г. Н. Першина). Соединения вводили внутривенно в возрастающих дозах в виде взвеси в 2%-м крахмальном растворе из расчета 0,1 мл / 10 г однократно, после чего животные находились под наблюдением в течение 14 дней. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2%-го крахмального раствора².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что все изученные 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноаты гетариламмония оказывают противовоспалительное действие. Обнаружено, что пять бутеноатов А, В, D, F, M показывают действие ниже препаратов сравнения. Соединения С, Е, I оказали действие на уровне диклофенака натрия. Вещество G на первом часу наблюдения существенно уступает по выраженности действия препаратам сравнения, при дальнейшем проведении опыта показывает флоголитическое действие, сопоставимое с нимесулидом. Напротив соединения Н, J, K оказывают рапидный противовоспалительный эффект, сравнимый с нимесулидом на 1 ч наблюдения, затем происходит снижения фармакологического действия до уровня диклофенака натрия. У бутеноата L отмечено постепенное снижение фармакологического действия на протяжении всего времени проведения эксперимента. Наиболее выраженный фармакологический эффект обнаружен у соединения N, которое на 1 ч сопоставимо по эффекту с нимесулидом, а на 3 и 5 ч превосходит его показатели. Установлено, что переход от арильного радикала к фрагменту нафталина способен усилить выраженность противовоспалительного действия. При этом отмечено, что при вариативной смене 1-нафтила на 2-нафтил происходит увеличение флоголитической активности. Например, для пар соединений I и L, J и N.

Установлено, что соединения, содержащие в своей структуре тиазолиновый фрагмент, оказывают выраженное противовоспалительное действие, не зависимо от заместителя в 4 положении пирувата. Производные бензотазола показали свою эффективность на уровне диклофенака натрия. Наиболее выраженное действие оказывают вещества, содержащие в своей структуре фрагмент 1,3,4-тиадиазола. При этом отмечено, что при увеличении алкильной цепи в 5 положении гетероцикла происходит рост противовоспалительного эффекта.

Отмечено, что нет прямой связи выраженности антикоагулянтного действия с силой флоголитического эффекта. Однако, установлено, что все исследованные соединения, показавшие ранее фармако-

² Миронов А. Н., и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

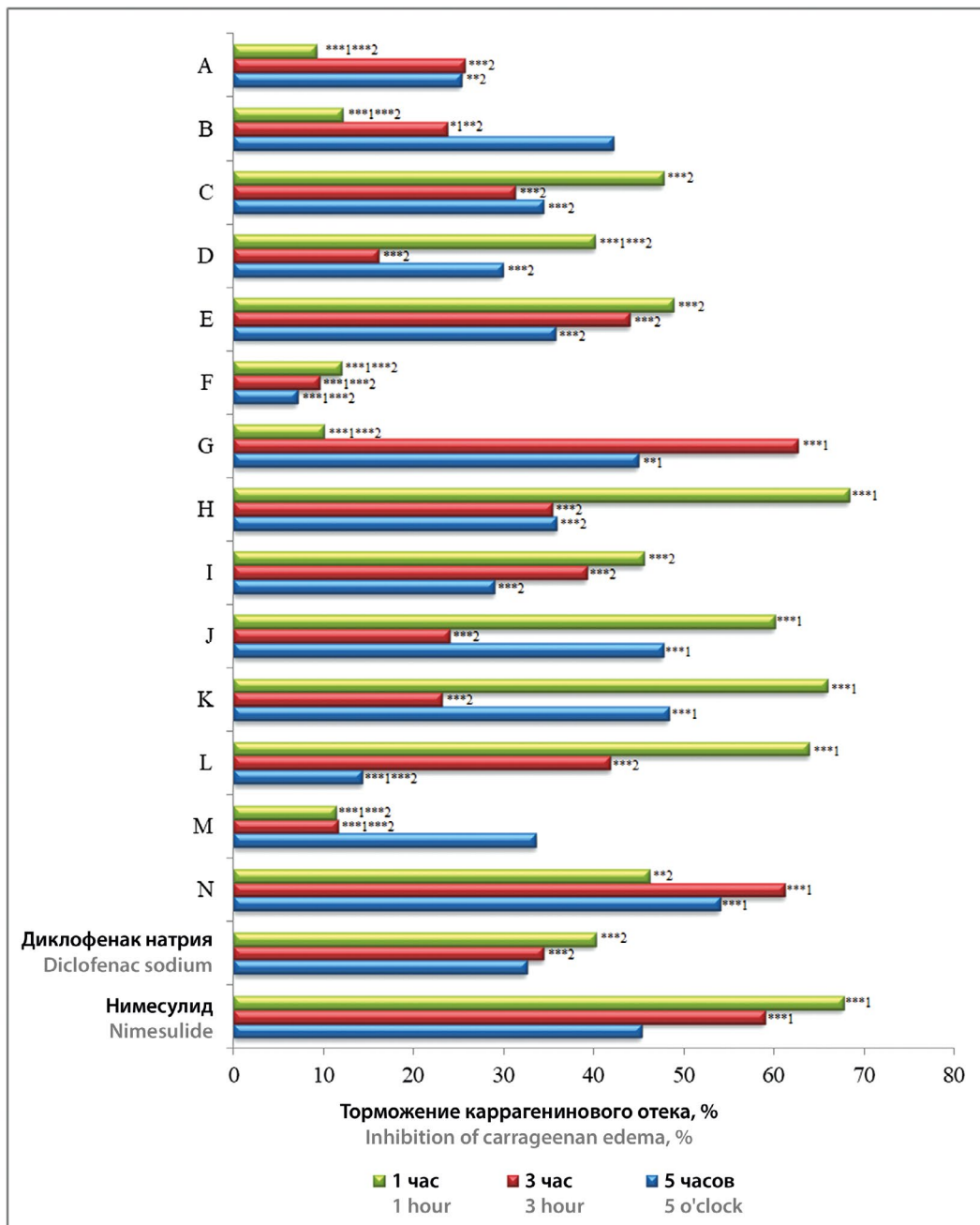


Рисунок 1. Противовоспалительная активность 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетериламмония

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

1 – по сравнению с диклофенаком натрия; 2 – по сравнению с нимесулидом

Figure 1. Anti-inflammatory activity of 2-hydroxy-4-oxo-4-R-2-butenates of heterylammonium

Note. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

1 – compared with diclofenac sodium; 2 – compared to nimesulide

логическое действие на систему свертывания крови, обладают выраженной противовоспалительной активностью, что косвенно подтверждает высказанные ранее гипотезы о связи двух фармакологических действий [5–9].

Данные по изучению острой токсичности при внутрижелудочном введении позволяют отнести изученные соединения к 4, 5 классу классификации

опасности химической продукции [14]. Показатели находятся в интервале от 1160 до 4560 мг/кг, что в сочетании с выраженным антикоагулянтным и противовоспалительным действием, может свидетельствовать о возможности создания перспективных лекарственных средств с низкой токсичностью и сочетанным действием на основе 2-гидрокси-4-оксо-4-R-2-бутеноатов гетериламмония.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена противовоспалительная активность четырнадцати 2-гидрокси-4-оксо-4-*R*-2-бутеноатов гетариламмония, оказывающих действие на свертывающую систему крови. Пять бутеноатов оказывают действие ниже препаратов сравнения, восемь соединений сопоставимы с действием референтных препаратов на различных временных этапах эксперимента, одно соединение превосходит нимесулид на 3 и 5 ч наблюдения. Изученные соединения могут быть отнесены к 4, 5 классу классификации опасности химической продукции, обладающей острой токсичностью по воздействию на организм. Выбраны лекарственные кандидаты для дальнейшего фармакологического, токсикологического и технологического изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(6):984–993. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-03.
- Shnayder N. A., Petrova M. M., Shesternya P. A., Savinova A. V., Bochanova E. N., Zimnitskaya O. V., Pozhilenkova E. A., Nasyrova R. F. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*. 2021;9:451. DOI: 10.3390/biomedicines9050451.
- Бичадзе В. О., Слуханчук Е. В., Хизроева Д. Х., Третьякова М. В., Цибизова В. И., Гашимова Н. Р., Накаидзе И. А., Элалами И., Гри Ж., Макацария А. Д. Антикоагулянты: методы контроля дозы и ингибиторы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):158–175. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.293.
- Hogwood J., Mulloy B., Lever R., Gray E., Page C. P. Pharmacology of Heparin and Related Drugs: An Update. *Pharmacological reviews*. 2023;75:328–379. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000684.
- Галаяутдинов Г. С., Фейсханова Л. И., Абдуллаев Ш. П. Плеiotropic эффекты оральных антикоагулянтов. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(1):90–98. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-90-98.
- Бичадзе В. О., Слуханчук Е. В., Хизроева Д. Х., Третьякова М. В., Пятигорская Н. В., Акиншина С. В., Макацария Н. А., Гоцридзе К. Э., Бабаева Н. Н., Григорьева К. Н., Шкода А. С., Элалами И., Гри Ж., Шульман С. Антикоагулянты, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):295–312. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216.
- Durmaz S., Kurtoğlu T., Rahman Ö.F., Tataroğlu C., Yılmaz M., Barbarus E., Erkan M. H. Direct oral anticoagulant agents attenuate temporary aortic occlusion-induced renal oxidative and inflammatory responses in rats. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;30(2):184–191. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.22831.
- Russo V., Fabiani D. Put out the fire: The pleiotropic anti-inflammatory action of non-vitamin K oral anticoagulants. *Pharmacological Research*. 2022;182:106335. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106335.
- Russo V., Falco L., Tessitore V., Mauriello A., Catapano D., Napolitano N., Tariq M., Caturano A., Ciccarelli G., D'Andrea A., Giordano A. Anti-Inflammatory and Anticancer Effects of Anticoagulant Therapy in Patients with Malignancy. *Life*. 2023;13(9):1888. DOI: 10.3390/life13091888.
- Foerster K., Hermann S., Mikus G., Haefeli W. E. Drug–Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59:967–980. DOI: 10.1007/s40262-020-00879-x.
- Elnour A. A., Komócsi A., Kupó P., El Khidir I. Y., Zachariah S., Sam K. G., Asim S., Sadeq A. The Role of Direct Oral Anticoagulant in Patients with Acute Coronary Syndrome on Single or Dual Antiplatelet Regime: Review of Opportunities and Challenges. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*. 2021;16:52–63. DOI: 10.2174/1574884715666200518091359.
- Moster M., Bolliger D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Current Anesthesiology Reports*. 2022;12:286–296. DOI: 10.1007/s40140-021-00511-z.
- Zheng Y., Zhang N., Tse G., Li G., Lip G. Y. H., Liu T. Co-administered oral anticoagulants with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2023;1–29. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.10.011.
- Юрасова А. А., Макарова А. С., Скобелев Д. О. Внедрение в Российской Федерации современной модели классификации опасности химической продукции. *Токсикологический вестник*. 2011;1(106):2–10.

REFERENCES

- Vorobyeva N. M., Tkacheva O. N. The Oral Anticoagulants Administration in Elderly Patients with Geriatric Syndromes: What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):984–993. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-03.
- Shnayder N. A., Petrova M. M., Shesternya P. A., Savinova A. V., Bochanova E. N., Zimnitskaya O. V., Pozhilenkova E. A., Nasyrova R. F. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*. 2021;9:451. DOI: 10.3390/biomedicines9050451.
- Bitsadze V. O., Slukhanchuk E. V., Khizroeva J. K., Tretyakova M. V., Tsubizova V. I., Gashimova N. R., Nakaidze I. A., Elalamy I., Gris J., Makatsariya A. D. Anticoagulants: dose control methods and inhibitors. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):158–175. (In Russ.) DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.293.
- Hogwood J., Mulloy B., Lever R., Gray E., Page C. P. Pharmacology of Heparin and Related Drugs: An Update. *Pharmacological reviews*. 2023;75:328–379. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000684.
- Galyautdinov G. S., Feiskhanova L. I., Abdullaev Sh. P. Pleiotropic effects of oral anticoagulants. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;64(1):90–98. (In Russ.) DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-90-98.
- Bitsadze V. O., Slukhanchuk E. V., Khizroeva J. K., Tretyakova M. V., Pyatigorskaya N. V., Akinshina S. V., Makatsariya N. A., Gotsiridze K. E., Babaeva N. N., Grigoreva K. N., Shkoda A. S., Elalamy I., Gris J., Shulman S. Anticoagulant, anti-inflammatory, antiviral and antitumor properties of heparins. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):295–312. (In Russ.) DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216.
- Durmaz S., Kurtoğlu T., Rahman Ö.F., Tataroğlu C., Yılmaz M., Barbarus E., Erkan M. H. Direct oral anticoagulant agents attenuate temporary aortic occlusion-induced renal oxidative and inflammatory responses in rats. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;30(2):184–191. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.22831.
- Russo V., Fabiani D. Put out the fire: The pleiotropic anti-inflammatory action of non-vitamin K oral anticoagulants. *Pharmacological Research*. 2022;182:106335. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106335.
- Russo V., Falco L., Tessitore V., Mauriello A., Catapano D., Napolitano N., Tariq M., Caturano A., Ciccarelli G., D'Andrea A., Giordano A. Anti-Inflammatory and Anticancer Effects of Anticoagulant Therapy in Patients with Malignancy. *Life*. 2023;13(9):1888. DOI: 10.3390/life13091888.
- Foerster K., Hermann S., Mikus G., Haefeli W. E. Drug–Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59:967–980. DOI: 10.1007/s40262-020-00879-x.
- Elnour A. A., Komócsi A., Kupó P., El Khidir I. Y., Zachariah S., Sam K. G., Asim S., Sadeq A. The Role of Direct Oral Anticoagulant in Patients with Acute Coronary Syndrome on Single or Dual Antiplatelet Regime: Review of Opportunities and Challenges. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*. 2021;16:52–63. DOI: 10.2174/1574884715666200518091359.
- Moster M., Bolliger D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Current Anesthesiology Reports*. 2022;12:286–296. DOI: 10.1007/s40140-021-00511-z.
- Zheng Y., Zhang N., Tse G., Li G., Lip G. Y. H., Liu T. Co-administered oral anticoagulants with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2023;1–29. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.10.011.
- Yurasova A. A., Makarova A. S., Skobelev D. O. Implementation in the Russian Federation modern model of classification of danger of chemical products. *Toxicological review*. 2011;1(106):2–10. (In Russ.)