

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ИНДЕНОПИРРОЛОВ И ИНДЕНОПИРИДАЗИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гейн О.Н.³,
Носова Н.В.¹,
Чинова Е.Г.²,
Гейн В.С.⁴,
Гейн В.Л.¹

¹ ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Полевая 2, Россия)

² Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (614990, г. Пермь, ул. Голева 13, Россия)

³ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская 26, Россия)

⁴ ФГАОУ ВО Пермский государственный национальный исследовательский университет (614068, г. Пермь, ул. Букирева 15, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гейн Оксана Николаевна
e-mail: heinon77@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время в медицинской практике в качестве основных групп противовоспалительных средств применяются средства стероидной (глюкокортикоиды) и нестероидной природы. Однако, не смотря на их широкое применение, указанные группы противовоспалительных средств обладают достаточно широким спектром негативных побочных эффектов, что делает поиск малотоксичных субстанций, обладающих противовоспалительным действием, в настоящее время актуальным.

Цель исследования. Изучение противовоспалительной, антиноцицептивной активности и острой токсичности отдельных представителей инденопирролов и инденопиридазинов.

Методы. Острую токсичность исследуемых соединений изучали по методу Прозоровского В.Б. Противовоспалительную активность оценивали в модели каррагенинового отека лапы крысы. С помощью люминолзависимой хемилюминисценции оценивали продукцию активных кислородных радикалов лейкоцитами. Антиноцицептивную активность исследуемых соединений изучали в тесте «корчей» и в тесте «горячая пластина» на мышах.

Результаты. Полученные результаты позволили отнести исследуемые соединения к «практически нетоксичным» (ЛД₅₀ > 1000 мг/кг). Установлено, что соединение 1в ряда инденопирролов и инденопиридазины 2а-в проявляют противовоспалительную активность, уменьшая выраженность экссудативного воспаления. Наибольшую антиэкссудативную активность проявило соединение 2а, уменьшая отек более, чем на 60 % ($p < 0,01$). Соединения 2а-в и соединение 1в уменьшали продукцию активных форм кислорода более чем на 40 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В тесте «горячая пластина» исследуемые соединения 1а, 1в, 2а-в проявляли антиноцицептивный эффект сопоставимый с нимесулидом; в тесте «уксусные корчи» эффект соединений 1а, 2б, 2в был сопоставим с нимесулидом, а эффект соединения 2а превосходил препарат сравнения на 32,96 % ($p < 0,05$).

Заключение. Исследуемые соединения ряда инденопирролов и их производные инденопиридазины являются практически нетоксичными соединениями, проявляют противовоспалительный эффект и уменьшают выраженность боли, связанной с воспалением.

Ключевые слова: инденопирролы, инденопиридазины, противовоспалительная активность, продукция активных форм кислорода, анальгетическая активность, острая токсичность, мыши, крысы

Статья поступила: 16.11.2025
Статья принята: 01.06.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Гейн О.Н., Носова Н.В., Чинова Е.Г., Гейн В.С., Гейн В.Л. Противовоспалительная и антиноцицептивная активность инденопирролов и инденопиридазинов в эксперименте *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 138-145. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.17

ANTI-INFLAMMATORY AND ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF INDENOPYRROLES AND INDENOPYRIDAZINES IN THE EXPERIMENT

Gein O.N.³,
Nosova N.V.¹,
Chizhova E.G.²,
Hein V.S.⁴,
Gein V.L.¹

¹ Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Polevaya St. 2, Perm 614990 Russian Federation)

² Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms – branch of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Golev Str. 13, Perm 614990 Russian Federation)

³ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of the Russian Federation (Petropavlovskaya Str. 26, Perm 614990, Russian Federation)

⁴ Perm State National Research University (Bukirev Str. 15, Perm 614068, Russian Federation)

Corresponding author:
Oksana N. Gein
e-mail: heinon77@mail.ru

ABSTRACT

Background. Currently, the main groups of anti-inflammatory drugs used in medical practice are steroidal (glucocorticoids) and non-steroidal agents. However, despite their widespread use, these groups of anti-inflammatory drugs have a fairly wide range of negative side effects, which makes the search for low-toxic substances with anti-inflammatory effects currently relevant.

The aim. To study anti-inflammatory, antinociceptive activity and acute toxicity of individual representatives of indenopyrroles and indenopyridazines.

Methods. The acute toxicity of the studied compounds was studied using the method of Prozorovsky VB. Anti-inflammatory activity was assessed in a carrageenan-induced rat paw edema model. The production of active oxygen radicals by leukocytes was evaluated using luminol-dependent chemiluminescence. The antinociceptive activity of the compounds was assessed using the "writhing" and "hot plate" tests in mice.

Results. The obtained results allowed the studied compounds to be classified as "practically nontoxic" (LD50 > 1000 mg/kg). Compounds 1b of the indenopyrrole series and indenopyridazines 2a-b were found to exhibit anti-inflammatory activity, reducing the severity of exudative inflammation. Compound 2a exhibited the greatest antiexudative activity, reducing edema by more than 60 % ($p < 0.01$). Compounds 2a-b and compound 1b reduced the production of reactive oxygen species by more than 40 % ($p < 0.05$) compared to the control. In the "hot plate" test, the studied compounds 1a, 1b, 2a-b exhibited an antinociceptive effect comparable to nimesulide; in the "acetic acid-induced writhing" test, the effect of compounds 1a, 2b, 2b was comparable to nimesulide, and the effect of compound 2a exceeded the comparison drug by 32.96 % ($p < 0.05$).

Conclusion. The studied compounds of the indenopyrrole series and their indenopyridazine derivatives are virtually non-toxic compounds, exhibit an anti-inflammatory effect and reduce the severity of pain associated with inflammation.

Key words: indenopyrroles, indenopyridazines, anti-inflammatory activity, production of reactive oxygen species, analgesic activity, acute toxicity, mice, rats

Received: 16.11.2025
Accepted: 01.06.2026
Published: 23.07.2026

For citation: Gein O.N., Nosova N.V., Chizhova E.G., Hein V.S., Gein V.L. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of indenopyrroles and indenopyridazines in the experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 138-145. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.17

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление, являясь защитно-приспособительной реакцией организма, с одной стороны, обеспечивает неспецифическую защиту организма от различных патогенов, принимает участие в элиминации поврежденных собственных клеток организма, а с другой стороны, может сопровождать ряд патологических состояний, таких как травма, инфекции, аутоиммунные заболевания и др. При таких состояниях собственные эндогенные механизмы, направленные на сдерживание локального воспалительного процесса, часто не состоятельны, и в результате происходит генерализация воспаления с поступлением в системный кровоток медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов [1]. Поэтому важно, чтобы потенциальные лекарственные препараты эффективно воздействовали на течение воспалительного процесса на всех этапах его развития, что может быть обусловлено многокомпонентным механизмом их противовоспалительного действия.

В настоящее время в медицине применяются две основные группы противовоспалительных средств: стероидной и нестероидной природы. Однако, несмотря на их широкое применение, указанные группы противовоспалительных средств обладают достаточно широким спектром негативных побочных эффектов, что делает поиск малотоксичных субстанций, обладающих противовоспалительным действием, в настоящее время актуальным [2, 3].

Инденопирролы и их производные инденопиридазины, обладая высокой реакционной способностью, являются перспективными для синтеза широкого ряда соединений, в том числе и биологически активных. Исследуемые соединения инденопирролов и инденопиридазинов содержат в своей структуре азотосодержащие гетероциклы пиррола и пиридазина. Ранее среди пирролосодержащих соединений и их производных были обнаружены вещества, проявляющие противовоспалительное действие [4]. Однако влияние инденопирролов и инденопиридазинов на течение воспалительной реакции ранее не изучалось.

Целью настоящего исследования явилось изучение противовоспалительной, антиноцицептивной активности и острой токсичности отдельных представителей инденопирролов и инденопиридазинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты в системе *in vivo* проведены на белых половозрелых крысах породы Wistar массой 180–220 г и белых половозрелых аутбредных мышах CD1 массой 22–25 г.

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполняли в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [5], рекомендациями коллегии

Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» [6]. Исследования одобрены Комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, протокол от 16.01.2024 г № 2-н-ж (г. Пермь, Россия).

В качестве объектов исследования были выбраны соединения ряда инденопирролов (1а-в) и их производные инденопиридазины (2а-в), которые отличаются наличием различных заместителей в структуре молекулы (рис. 1). Синтез исследуемых соединений был осуществлен на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Структура и чистота изучаемых инденопирролов и инденопиридазинов были доказаны на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопии [7].

Острую токсичность исследуемых соединений изучали с помощью метода Прозоровского В.Б. [8]. Исследуемые вещества вводили внутривентально в 2 % крахмальной слизи в возрастающих дозах 500, 631, 794 и 1000 мг/кг. На основании полученных данных определяли класс токсичности исследуемых соединений, опираясь на классификацию Сидорова К.К. [9].

Острую воспалительную реакцию вызывали введением 0,1 мл 1 % раствора каррагинена в подподшвенную область задней лапы крыс. Объем лапы измеряли онкометрически до введения каррагинена (контроль), а затем через 3 и 5 ч после его введения. Исследуемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг внутривентально в 2%-ой крахмальной слизи за 30 мин до введения каррагинена. Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению отека лапы [10].

Продукцию активных форм кислорода оценивали в реакции люминолзависимой хемилюминесценции (ЛХЗЛ). Реакцию проводили в 96-луночных планшетках (Greiner, Германия), каждая лунка содержала 10^5 клеток (перитонеальных лейкоцитов мышей) в 100 мкл раствора Хенкса. В качестве индуктора ЛХЗЛ использовали опсонизированный зимозан в концентрации 150 мкг/мл. В качестве маркера выраженности реакции ЛХЗЛ использовался люминол в концентрации 10^{-5}M [9]. Регистрацию результатов проводили в течение 1 часа с интервалом в 5 мин с помощью люциметра (TecanTrading AG, Швейцария).

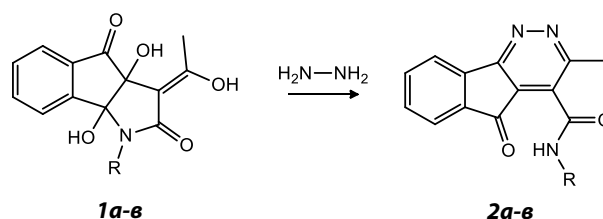


РИС. 1.

Структурные формулы изучаемых соединений
 $R=2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (1а, 2а), $R=\text{H}$ (1б, 2б), $R=2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (1в, 2в)

FIG. 1.

Structural formulas of the studied compounds
 $R=2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (1а, 2а), $R=\text{H}$ (1б, 2б), $R=2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (1в, 2в)

Анальгетическую активность исследуемых соединений изучали в тесте «корчей» и в тесте «горячая пластина» на мышах [10]. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в 2 % крахмальной слизи. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем 2%-ной крахмальной слизи. «Корчи» вызвали внутривентриальным введением 0,75 % раствора уксусной кислоты (из расчета 0,1 мл на 10 г массы животного) через 30 мин после введения исследуемых соединений. Количество сокращений абдоминальной мускулатуры («корчей») подсчитывали в динамике в течение 20 мин после введения уксусной кислоты для каждого животного. Критерием анальгетической активности исследуемых веществ считали уменьшение количества «корчей» у животных по сравнению с контрольной группой.

В тесте «горячая пластина» животных помещали на нагретую до 52°C металлическую пластину спустя 60 мин после введения исследуемых соединений. Анальгетический эффект оценивали по времени пребывания животного на «горячей пластине» до момента наступления поведенческого ответа на температурное воздействие, который проявлялся в виде облизывания животными задних лапок, потряхивания ими или подсакивания. Время наступления поведенческого ответа измеряли в секундах.

В качестве препарата сравнения использовали субстанцию нимесулида ("Sigma-Aldrich") вводимую в дозе 50 мг/кг внутривентриально в 2 % крахмальной слизи.

Полученные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При использовании критерия Колмогорова – Смирнова показатель статистической значимости соответствовал $p > 0,05$, что позволило считать нулевую гипотезу подтвержденной, а распределение — близким к нормальному. Далее полученные

данные были обработаны с помощью непарного t -критерия Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате изучения острой токсичности при однократном внутривентриальном введении инденопирролов и их производных инденопиридазинов, исследуемые органические соединения были отнесены к 5 классу «практически нетоксичных соединений» согласно классификации Сидорова К.К. [9].

Все исследуемые соединения, за исключением соединения 1б, уменьшали выраженность воспалительной реакции по сравнению с контрольной группой животных как через 3 ч, так и через 5 ч после введения каррагенина. Соединение 2а проявило сопоставимый с препаратом сравнения эффект (табл. 1).

Течение воспалительной реакции часто сопровождается болью, которая вызвана раздражением ноцицепторов выделяющимся экссудатом и медиаторами воспаления, среди которых можно выделить простагландины, кинины и другие. Это послужило основанием для исследования антиноцицептивного эффекта исследуемых соединений.

Установлено, что исследуемые инденопиридазины (2а-в) и инденопиррол 1а уменьшали количество произвольных сокращений абдоминальной мускулатуры, вызванных внутривентриальным введением уксусной кислоты (табл. 2) Антиноцицептивный эффект, превышающий нимесулид, наблюдался на фоне применения только соединения 2а.

В тесте «горячая пластина», оценивающим влиянии исследуемых соединений на центральные механизмы

ТАБЛИЦА 1

ВЛИЯНИЕ ИНДЕНОПИРРОЛОВ (1А-В) И ИНДЕНОПИРИДАЗИНОВ (2А-В) НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭКССУДАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ КАРРАГЕНИНА У КРЫС

TABLE 1

THE EFFECT OF INDENOPYRROLES (1A-B) AND INDENOPYRIDAZINES (2A-B) ON THE SEVERITY OF EXUDATIVE INFLAMMATION INDUCED BY CARRAGEENAN IN RATS

Соединение	Прирост объема стопы, %		Торможение отека стопы, %	
	через 3 ч		через 5 ч	
Контроль (n=8)	42,89 ± 6,83	-	30,96 ± 4,18	-
Нимесулид (n=8)	11,39 ± 2,88*	73,42 ± 6,72	5,77 ± 1,64*	81,36 ± 5,29
1а (n=7)	19,47 ± 2,21*	54,59 ± 5,15	13,68 ± 1,70*	55,79 ± 5,50
1б (n=6)	25,02 ± 3,79	41,67 ± 8,85	15,99 ± 4,04	48,36 ± 13,05
1в (n=7)	24,40 ± 3,44*	43,09 ± 8,02	16,56 ± 3,37*	46,49 ± 10,88
2а (n=7)	15,26 ± 2,37*	64,43 ± 5,54	9,35 ± 2,06*	69,81 ± 6,64
2б (n=7)	20,86 ± 3,53*	51,35 ± 8,23	17,66 ± 3,03*	42,95 ± 9,79
2в (n=7)	16,24 ± 2,49*	62,12 ± 5,83	11,79 ± 2,57*	61,90 ± 8,31

Примечания: результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$); * – $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента к контролю, Н – $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента к нимесулиду, n – количество животных в группе.

формирования боли, практически все исследуемые соединения инденопирролов и их производные инденопиридазины, за исключением 16, увеличивали длительность пребывания животных на нагретой пластине (табл. 3). Наличие антиноцицептивной активности у исследуемых соединений в тесте «горячая пластина» позволяет предположить о возможном их влиянии на механизмы супраспинальной регуляции боли [10].

Как известно, основными участниками воспалительной реакции являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги, которые способны секретировать помимо медиаторов воспаления также и активные радикалы, действие которых может быть направлено не только на элиминацию патогена, но и на поддержание воспалительной реакции. В связи с этим, была проведена оценка влияния исследуемых соединений

на продукцию активных форм кислорода перитонеальными лейкоцитами в реакции ЛЗХЛ.

Как видно из рис. 2 инденопирролы (1а-в) не оказывали влияние на спонтанную продукцию активных кислородных радикалов лейкоцитами в тесте люминолзависимой хемилюминисценции. В стимулированном варианте теста отмечено их разнонаправленное влияние на продукцию кислородных радикалов: соединения 1а и 1б усиливали продукцию активных форм кислорода, в то время как на фоне 1в продукция активных форм кислорода снижалась с 5 по 30 мин наблюдения (рис. 2).

Влияние инденопиридазинов (2а-в) на продукцию активных форм кислорода в реакции ЛЗХЛ имело сходную направленность как в спонтанном, так и в стимулированном вариантах (рис. 3). Спонтанная продукция

ТАБЛИЦА 2

**АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ
ИНДЕНОПИРРОЛОВ (1А-В)
И ИНДЕНОПИРИДАЗИНОВ (2А-В) В ТЕСТЕ
«УКСУСНЫЕ КОРЧИ» У МЫШЕЙ**

TABLE 2

**ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF INDENOPYRROLES
(1A-B) AND INDENOPYRIDAZINES (2A-B) IN THE
VINEGAR WRITHE TEST IN MICE**

Соединение	Количество «корчей»				Общее количество
	Период наблюдений				
	0–5 мин	5–10 мин	10–15 мин	15–20 мин	
Контроль (n=7)	9,28 ± 2,13	18,57 ± 2,21	17,86 ± 2,30	10,71 ± 0,52	56,43 ± 4,73
Нимесулид (n=7)	5,14 ± 1,08	12,43 ± 0,61*	11,57 ± 1,02	8,14 ± 0,70*	37,29 ± 1,87*
1a (n=6)	4,0 ± 1,15	13,33 ± 1,76	11,83 ± 1,64	10,0 ± 1,86	39,17 ± 4,78*
1б (n=7)	8,71 ± 1,59	15,14 ± 0,96	13,14 ± 0,59	7,29 ± 0,47*	44,29 ± 1,96
1в (n=7)	8,14 ± 1,64	18,43 ± 3,55	13,00 ± 2,32	10,0 ± 1,90	49,57 ± 8,55
2a (n=6)	4,67 ± 1,48	11,67 ± 1,47*	5,33 ± 0,92* ^Н	3,33 ± 1,17* ^Н	25,0 ± 3,25* ^Н
2б (n=7)	6,29 ± 1,76	15,14 ± 1,89	12,00 ± 1,29	8,14 ± 1,39	41,57 ± 3,06*
2в (n=7)	8,00 ± 1,93	12,71 ± 1,96	9,57 ± 1,21*	7,71 ± 1,25	38,00 ± 5,17*

Примечания: результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M ± m); n – количество животных в группе; * – p < 0,05 по t-критерию Стьюдента к контролю, H – p < 0,05 по t-критерию Стьюдента по сравнению с нимесулидом.

ТАБЛИЦА 3

**АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ
ИНДЕНОПИРРОЛОВ (1А-В)
И ИНДЕНОПИРИДАЗИНОВ (2А-В) У МЫШЕЙ
В ТЕСТЕ «ГОРЯЧАЯ ПЛАСТИНА»**

TABLE 3

**ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF INDENOPYRROLES
(1A-B) AND INDENOPYRIDAZINES (2A-B) IN MICE
IN THE HOT PLATE TEST**

№ п/п	Соединение	Длительность латентного периода, с	p по сравнению с контролем
1	Контроль (n=7)	13,46 ± 0,75	-
2	Нимесулид (n=8)	17,52 ± 1,02	< 0,02
3	1а (n=8)	19,58 ± 1,53	< 0,01
4	1б (n=8)	13,79 ± 1,58	> 0,05
5	1в (n=7)	18,72 ± 1,14	< 0,01
6	2а (n=8)	20,93 ± 2,05	< 0,02
7	2б (n=8)	19,76 ± 1,24	< 0,01
8	2в (n=8)	20,32 ± 2,10	< 0,02

Примечания: результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M ± m); H – p < 0,05 по t-критерию Стьюдента к препарату сравнения нимесулиду, n – количество животных в группе.

активных форм кислорода лейкоцитами на фоне введения 2а, 2б была снижена по сравнению с контролем с 10 по 20 мин, а на 35 мин регистрации снижение продукции активных радикалов отмечено на фоне соединений 2а-в (рис. 3А). В стимулированном варианте теста продукция активных радикалов на фоне соединений 2а-в была снижена в первые 10 мин, а затем не отличалась от контрольных значений (рис. 3Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие каррагенинового отека лапы крыс в оцениваемые промежутки времени (3 и 5 ч после введения флоггена) связано с активной инфильтрацией очага воспаления лейкоцитами, прежде всего, нейтрофилами и макрофагами, которые секретируют провоспалительные цитокины, а также с выбросом медиаторов воспаления. Миграционную и секреторную активность макрофагов способен непосредственно активировать и сам каррагенин через Toll-подобные рецепторы (TLR-4). В результате стимуляции

секреторной активности макрофагов повышается синтез медиаторов, прежде всего, простагландинов, лейкотриенов и провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α), которые способствуют развитию и поддержанию воспалительной реакции [11]. Таким образом, по результатам нашего исследования можно предположить, что противовоспалительная активность исследуемых соединений обусловлена угнетением миграционной активности лейкоцитов и синтеза ими провоспалительных цитокинов и медиаторов, а также с влиянием на TLR4.

Непроизвольные сокращения абдоминальной мускулатуры в тесте «уксусные корчи» вызваны стимуляцией ноцицепторов серозных оболочек введением уксусной кислоты, а также выделением в ранней фазе первичной гипералгезии таких биологически активных веществ, как брадикинины, простагландины и лейкотриены. Как известно, простагландины и лейкотриены являются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. Возможность угнетения соединениями, содержащими в структуре цикл пиррола, экспрессии

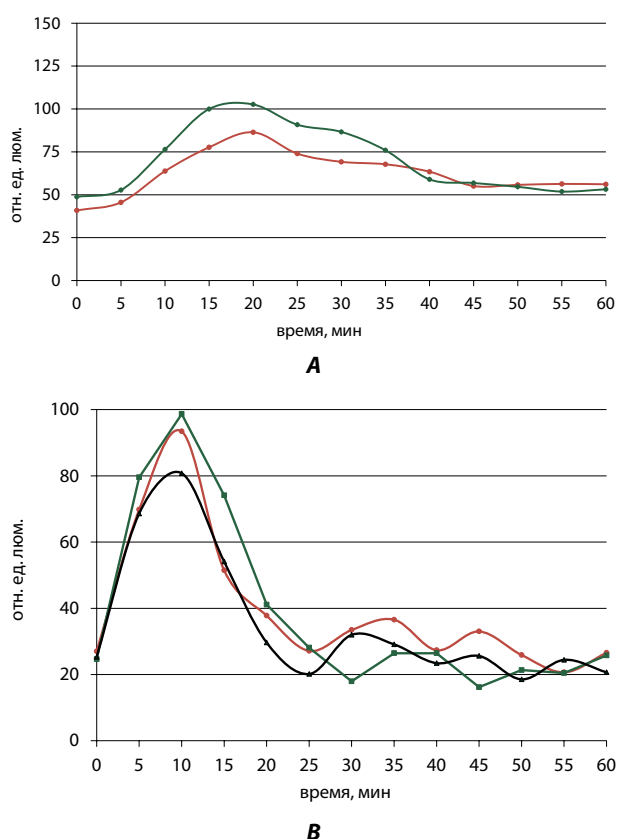


РИС. 2.

Влияние инденопирролов на спонтанную (А, В) и стимулированную (Б, Г) продукцию активных форм кислорода лейкоцитами мышей

• – контроль, ▲ – соединение 1а, ◆ – соединение 1б, ■ – соединение 1в;

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, количество животных в каждой группе $n=9$.

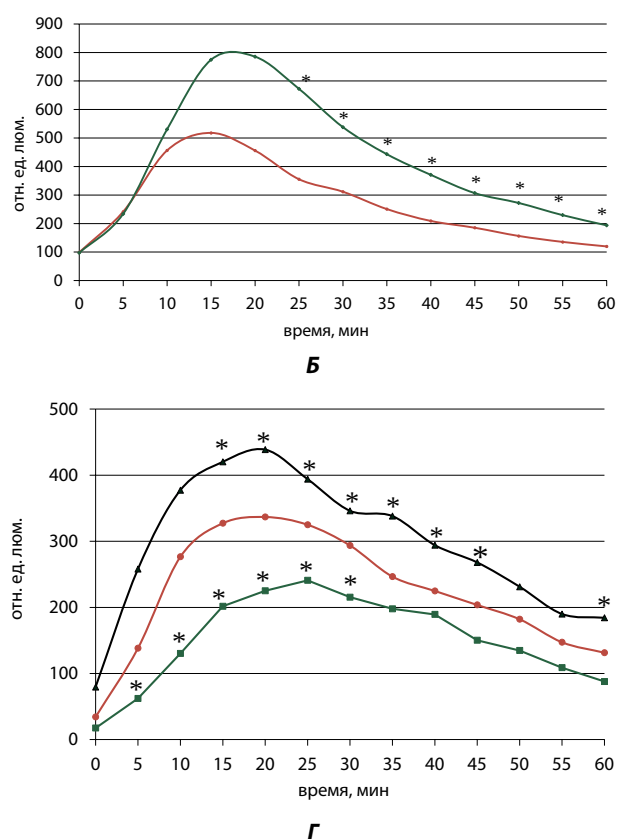


FIG. 2.

The effect of indenopyrroles on spontaneous (A, B) and stimulated (Б, Г) production of reactive oxygen species by mouse leukocytes

• – control, ▲ – compound 1a, ◆ – compound 1b, ■ – compound 1v;

* – $p < 0.05$ compared to control, number of animals in each group $n=9$.

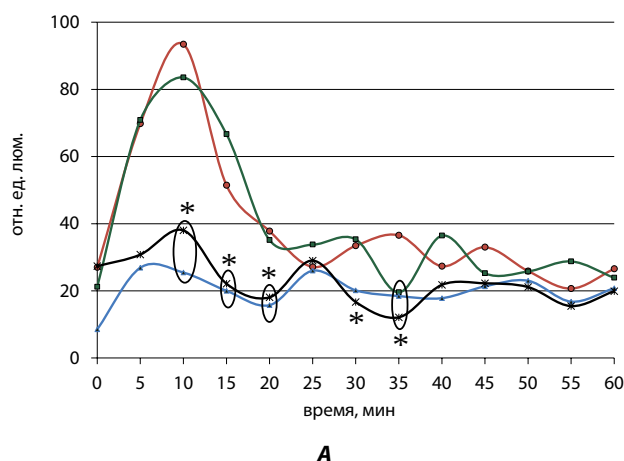


РИС. 3.

Влияние инденопиридазинов (2а-в) на спонтанную (А) и стимулированную (Б) продукцию активных форм кислорода лейкоцитами мышей

• – контроль, × – соединение 2а, ▲ – соединение 2б, ■ – соединение 2в, * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, количество животных в каждой группе $n=9$.

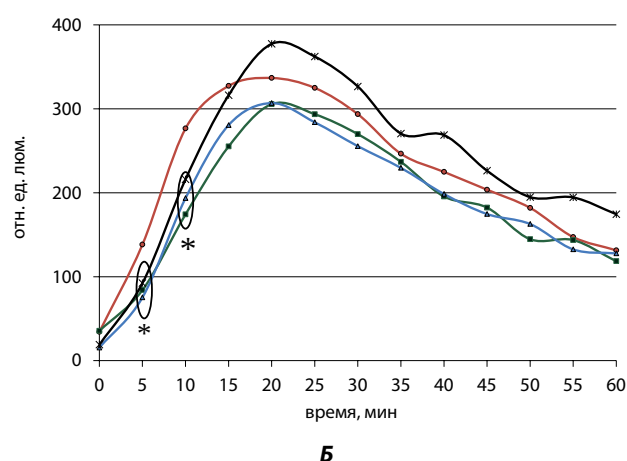


FIG. 3.

The effect of indenopyridazines (2a-в) on spontaneous (A) and stimulated (B) production of reactive oxygen species by mouse leukocytes

• – control, × – compound 2a, ▲ – compound 2b, ■ – compound 2v, * – $p < 0.05$ compared to control, number of animals in each group $n=9$.

и активности ЦОГ-2 при воспалении была показана в ранее проводимых исследованиях [12]. Это дает основание предполагать, что исследуемые нами соединения, вероятно, могут оказывать ингибирующее влияние и на экспрессию и/или активность фермента ЦОГ-2, и, следовательно, уменьшать синтез простагландина E2, являющегося основным сенситизатором ноцицепторов.

Результаты исследования продукции активных радикалов лейкоцитами в тесте люминолзависимой хемилюминисценции позволяют заключить, что механизм противовоспалительного действия инденопиридазинов может быть обусловлен их ингибирующим влиянием на продукцию активных радикалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии противовоспалительной и антиноцицептивной активности у отдельных производных инденопирролов и инденопиридазинов на фоне их низкой токсичности.

Не уступая в проявлении противовоспалительного действия в тесте каррагениновый отёк лапы крысы препарату сравнения нимесулиду, исследуемые инденопиридазины уменьшали продукцию активных радикалов в тесте ЛЗХЛ более, чем на 40 % ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, а эффект соединения 2а в тесте «уксусные корчи» превосходил препарат сравнения на 32,96 % ($p < 0,05$).

Полученные результаты исследования позволяют рассматривать соединения ряда инденопирролов, а также их производные инденопиридазины в качестве перспективных в плане поиска среди них потенциальных противовоспалительных средств с антиноцицептивной активностью.

Финансирование

Исследования проведены в рамках государственного задания, номер государственной регистрации темы № 124020500027-7.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gusev E, Zhuravleva Y. Inflammation: a new look at an old problem. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(9): 4596. doi: 10.3390/ijms23094596
- Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения. *Клиницист*. 2020; 1-2: 91-99. [Shostak NA, Klimenko AA, Demidova NA, Anichkov DA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: current aspects of their use. *Klinicist*. 2020; 1-2: 91-99. (In Russ.)]. doi: 10.17650 / 1818-8338-2020-14-1-2-91-99
- Pofi R, Caratti G, Ray DW, Tomlinson JW. Treating the Side Effects of Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the Good from the Bad? *Endocr Rev*. 2023; 44(6): 975-1011. doi: 10.1210/endrev/bnad016
- Li Petri G, Spanò V, Spatola R, Holl R, Raimondi MV, Barraja P, et al. Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity. *Eur J Med Chem*. 2020; 208: 112783. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112783
- Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Страсбург, (1986). [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used

for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg, (1986). (In Russ.).

6. Рекомендация Коллегии ЕЭК № 33. «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». 2023. [Recommendation of the EEC Board No. 33. «On the Guidelines for Working with Laboratory (Experimental) Animals in Preclinical (Non-Clinical) Studies». (2023). (In Russ.).]

7. Gein VL, Nosova NV, Yankin AN, Bazhina AY, Dmitriev MV. An eco-friendly stereoselective synthesis of novel derivatives of indeno[1,2-b]Pyrrole and Indeno[1,2-c]pyridazine. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2019; 41(3): 540-552. doi: 10.1080/10406638.2019.1602061

8. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007; 7(3-4): 2090–2120. [Prozorovskii VB. Statistic processing of data of pharmacological investigations. *Psychopharmacol. Biol. Narkol*. 2007; 7(3-4). 2090–2120. (In Russ.).]

9. Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологиче-

ских исследованиях. *Токсикологический вестник*. 2010; 5(104): 17–22. [Berezovskaya IV. Prognosis of drug safety in preclinical toxicological studies. *The Toxicological bulletin*. 2010; 5(104): 17–22. (In Russ.).]

10. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. М.: Fingerboard and K; 2012. (In Russ.).]

11. Cicinskas E, Begun MA, Vikhareva VV, Karetin YA, Kalitnik AA. Immunological effects of Chondrus armatus carrageenans and their low molecular weight degradation products. *J Biomed Mater Res A*. 2021; 109(7): 1136-1146. doi: 10.1002/jbm.a.37106.

12. Xu XT, Mou XQ, Xi QM, Liu WT, Liu WF, Sheng ZJ, et al. Anti-inflammatory activity effect of 2-substituted-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyrrole on TPA-induced skin inflammation in mice. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016; 26(21): 5334-5339. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.09.034

Сведения об авторах

Гейн Оксана Николаевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России; e-mail: heinon77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1327-6685>

Носова Наталья Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России; e-mail: natalia.v.nosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Чижова Екатерина Геннадьевна – инженер лаборатории биохимии развития микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук; e-mail: dama_74.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1977-6609>

Гейн Владимир Сергеевич – лаборант лаборатории органического синтеза ФГАОУ ВО Пермский государственный национальный исследовательский университет, e-mail: vovagein@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7807-9686>

Гейн Владимир Леонидович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и органической химии ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России; e-mail: geinvl48@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Information about the authors

Oksana N. Gein – Cand. Sc. (Biol.), associate professor of the Department of Pharmacology of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: heinon77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1327-6685>

Natalya V. Nosova – Cand. Sc. (Chem.), associate professor of the Department of General and Organic Chemistry of the Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: natalia.v.nosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Ekaterina G. Chizhova – engineer at the Laboratory of biochemistry of microorganism development at the Institute of Ecology and Genetics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: dama_74.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1977-6609>

Vladimir S. Hein – laboratory assistant at the Organic synthesis laboratory of Perm State National Research University; e-mail: vovagein@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7807-9686>

Vladimir L. Gein – Dr. Sc. (Chem.), professor, head of the Department of General and Organic Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: geinvl48@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>