

ИММУНОЛОГИЯ

Научная статья

УДК 571.27

doi: 10.17072/1994-9952-2023-3-274-279

Иммунобиологическая активность инденопирролов и инденопиридазинов

Оксана Николаевна Гейн^{1✉}, Сергей Владимирович Гейн²,
Екатерина Геннадьевна Чижова³, Наталья Владимировна Носова⁴

^{1,4} Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

^{2,3} Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, Пермь, Россия

^{1✉} heinon77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1327-6685>

² gein@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0799-3397>

³ dama_74.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1977-6609>

⁴ natalia.v.nosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Аннотация. Наличие высокоэффективных лекарственных препаратов с минимальными побочными эффектами является необходимым в медицинской практике. В связи с этим активно ведется поиск фармакологически активных веществ растительного и химического происхождения. Перспективными в плане поиска биологически активных соединений являются производные пиррола и пиридазина – инденопирролы и инденопиридазины. Оценка влияния данных соединений на функциональную активность иммунной системы актуальна, поскольку иммунная система играет одну из ключевых ролей в поддержании гомеостаза в организме. В качестве объектов исследования нами были взяты инденопирролы (1а-г) и инденопиридазины (2а-г), отличающиеся наличием различных заместителей в структуре молекулы. Для оценки влияния исследуемых соединений на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс в системе *in vivo* исследуемые вещества вводили животным внутрибрюшинно в 2%-ной крахмальной слизи в дозе 100 мг/кг. Из хвостовой вены забирали образцы крови. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов проводили стандартным методом в модификации. Результаты учитывали микроскопически. Подсчитывали клеточность селезенки, количество антителообразующих клеток в селезенке оценивали методом локального гемолиза в геле агарозы по Jerne. Влияние исследуемых соединений на клеточный иммунитет оценивали с помощью реакции гиперчувствительности замедленного типа. Нами выявлено преимущественно стимулирующее влияние, прежде всего инденопирролов на фагоцитарную активность нейтрофилов и общий лейкоцитарный фагоцитоз. Инденопирролы снижали клеточность селезенки и уменьшали количество антителообразующих клеток. Инденопиридазины оказывали разнонаправленное влияние на антителогенез. Исследуемые соединения не изменяли выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Ключевые слова: фагоцитоз, антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа, инденопирролы, инденопиридазины

Для цитирования: Иммунобиологическая активность инденопирролов и инденопиридазинов / О. Н. Гейн, С. В. Гейн, Е. Г. Чижова, Н. В. Носова // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2023. Вып. 3. С. 274–279. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2023-3-274-279>.

Благодарности: исследования проведены в рамках государственного задания № АААА-А19-119112290007-7 Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН и при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

IMMUNOLOGY

Original article

Immunobiological activity indenopyrroles and indenopyridazines

Oksana N. Gein^{1✉}, Sergey V. Gein², Ekaterina G. Chizhova³,
Natalia V. Nosova⁴

^{1,4} Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia

^{2,3} Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the RAS, Perm, Russia

^{1✉} heinon77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1327-6685>

² gein@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0799-3397>

³ dama_74.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1977-6609>

⁴ natalia.v.nosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Abstract. The availability of highly effective drugs with minimal side effects is essential in medical practice. In this regard, the search for pharmacologically active substances of plant and chemical origin is being actively pursued. Promising in terms of the search for biologically active compounds are derivatives of pyrrole and pyridazine - indenopyrroles and indenopyridazines. Evaluation of the effect of these compounds on the functional activity of the immune system is relevant, since the immune system plays one of the key roles in maintaining homeostasis in the body. As objects of study, we took indenopyrroles (1a-d) and indenopyridazines (2a-d), which differ in the presence of various substituents in the molecular structure. To assess the effect of the test compounds on the phagocytic activity of rat peripheral blood leukocytes in the *in vivo* system, the test substances were administered to animals intraperitoneally in 2% starch mucus at a dose of 100 mg/kg. Blood samples were taken from the tail vein. Determination of the phagocytic activity of leukocytes was carried out by the standard method in modification. The results were taken into account microscopically. The cellularity of the spleen was counted, the number of antibody-forming cells in the spleen was assessed by local hemolysis in agarose gel according to Jerne. The effect of the studied compounds on cellular immunity was assessed using a delayed-type hypersensitivity reaction. We have revealed a predominantly stimulating effect, first of all, of indenopyrroles on the phagocytic activity of neutrophils and general leukocyte phagocytosis. Indenopyrroles decreased the cellularity of the spleen and reduced the number of antibody-forming cells. Indenopyridazines had a multidirectional effect on antibody genesis. The test compounds did not change the severity of the delayed-type hypersensitivity reaction.

Keywords: phagocytosis, antithelogenesis, delayed-type hypersensitivity, indenopyrroles, indenopyridazines

For citation: Gein O. N., Gein S. V., Chizhova E. G., Nosova N. V. [Immunobiological activity of indenopyrroles and indenopyridazines]. *Bulletin of the Perm University. Biology*. Iss. 3 (2023): pp. 274-279. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2022-4-274-279>.

Acknowledgments: The studies were carried out within the framework of the state order No. AAAA-A19-119112290007-7 of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2023.

Введение

Наличие высокоэффективных лекарственных препаратов с минимальными побочными эффектами является необходимым в медицинской практике. В связи с этим, многие исследователи ведут поиск фармакологически активных веществ, обладающих низкой токсичностью. Среди соединений химического синтеза достаточно много веществ, проявляющих различные виды биологической активности. Не являются исключением пирролы [Li Petri et al., 2020] и их производные пиридазины [Saeed et al., 2012; Zhang-Xu He et al., 2021]. Среди веществ растительного и химического происхождения встречаются соединения, содержащие в своей структуре пиррольное кольцо. Эти соединения обладают различными видами фармакологической активности: антиканцерогенной, антибактериальной, противовирусной, а также могут проявлять антигистаминное и иммуносупрессивное действие [Li Petri et al., 2020; Seipp et al., 2021]. Ряд известных в медицине и широко применяемых лекарственных препаратов содержат в своей структуре пиррольное кольцо. К пирролосодержащим лекарственным препаратам относится нестероидное противовоспалительное средство кеторолак, гиполипидемический препарат аторвастатин, антисеротонинергическое средство ондансетрон и ряд других [Li Petri et al., 2020]. Соединения, в структуре которых присутствует пиридазин, также оказывают фармакологическое действие и проявляют противовоспалительное, противоопухолевое действие [Saeed et al., 2012; Abbas et al., 2016; Zhang-Xu He et al., 2021].

Инденопирролы и инденопиридазины являются соответственно производными пиррола и пиридазина, следовательно, могут обладать биологическими эффектами. Однако их биологическая активность изучена недостаточно. Оценка влияния данных соединений на функциональную активность иммунной системы является актуальной, поскольку иммунная система играет одну из ключевых ролей в поддержании гомеостаза в организме.

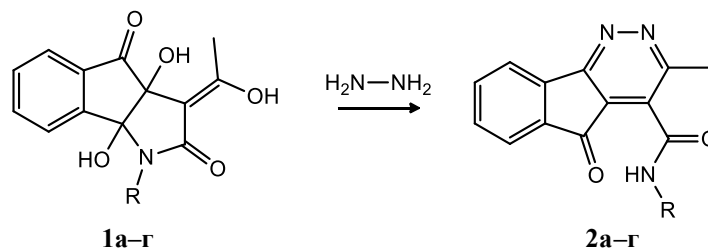
Цель работы – исследование влияния инденопирролов и инденопиридазинов на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови, антителиобразование и выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Материалы и методы исследований

В качестве объектов исследования были взяты восемь соединений: инденопирролы (1a-г) и инденопиридазины (2a-г), отличающиеся наличием различных заместителей в структуре молекулы (рисунок).

Эксперименты в системе *in vivo* проведены на белых нелинейных половозрелых крысах массой 180–230 г, а также на белых нелинейных мышах массой 21–26 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 [Европейская конвенция ..., 1986].



Структурные формулы изучаемых соединений

R=C₆H₅ (**1a**, **2a**), R=2-ClC₆H₄ (**1б**, **2б**), R=2-CH₃C₆H₄ (**1в**, **2в**), R=H (**1г**, **2г**)

[Structural formulas of the studied compounds

R=C₆H₅ (**1a**, **2a**), R=2-ClC₆H₄ (**1б**, **2б**), R=2-CH₃C₆H₄ (**1в**, **2в**), R=H (**1г**, **2г**)]

Для оценки влияния исследуемых соединений на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс в системе *in vivo* исследуемые вещества вводили животным внутривенно в 2%-ной крахмальной слизи в дозе 100 мг/кг. Из хвостовой вены забирали образцы крови до введения исследуемых веществ (контроль), а также спустя 1 ч после их введения. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови проводили стандартным методом в модификации [Шилов, Владыкина, Атнагузина, 1998]. Результаты учитывали микроскопически. Рассчитывали показатели фагоцитарной активности лейкоцитов: процент фагоцитоза и фагоцитарный индекс дифференцированно для нейтрофильного, моноцитарного и общего лейкоцитарного фагоцитоза.

Для изучения влияния исследуемых веществ на антителообразование вещества суспендировали в 2%-ной крахмальной слизи и вводили мышам внутривенно в дозе 50 мг/кг. Контрольной группе животных вводили 2%-ную крахмальную слизь. Через 1 ч животных иммунизировали эритроцитами барана в концентрации 10⁸ внутривенно. На 5-е сутки животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом и оценивали клеточность и количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенке методом локального гемолиза в геле агарозы по Jerne [Jerne, Nordin, 1963].

Для оценки влияния исследуемых соединений на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), вещества суспендировали в 2%-ной крахмальной слизи и вводили мышам внутривенно в дозе 50 мг/кг. В качестве контроля вводили 2%-ную крахмальную слизь. Через 1 ч животных иммунизировали эритроцитами барана внутривенно в концентрации 10⁸ клеток. Разрешающую дозу эритроцитов барана (10⁸ клеток в 20 мкл физиологического раствора) вводили на 4-е сутки (опытная стопа). Параллельно с введением антигена в левую стопу (контроль) вводили физиологический раствор в объеме 20 мкл. Выраженность иммунного воспаления при ГЗТ оценивали через 24 ч после введения разрешающей дозы антигена путем изменения массы опытной и контрольной стопы. Результаты представляли в виде разности массы опытной и контрольной стопы и в виде индекса реакции, который рассчитывали по формуле

$$(P_o - P_k) / P_k * 100\%$$

где P_o – показатели массы опытной конечности, P_k – показатели массы контрольной конечности.

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента. Эффект считали статистически значимым при *p* < 0.05 по сравнению с контролем. Результаты представляли в виде средней и ее стандартной ошибки (M±m).

Результаты и их обсуждение

При изучении влияния инденопирролов и инденопиридазинов на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови выявлено изменение поглотительной активности лейкоцитов, прежде всего нейтрофилов (табл. 1). Так, инденопирролы **1a**, **1б**, **1г** увеличивали количество активных нейтрофилов и стимулировали их поглотительную активность. Соединение **1г**, помимо влияния на нейтрофильный фагоцитоз, увеличивало также количество фагоцитирующих моноцитов, но без изменения их поглотительной активности. Стимулирующее влияние на общий лейкоцитарный фагоцитоз оказывали все инденопирролы (**1a–г**). Среди инденопиридазинов стимулирующее влияние на поглотительную активность нейтрофилов оказывало лишь соединение **2г**. При введении соединения **2a** выявлено уменьшение количества активных моноцитов, захватывающих объекты фагоцитоза. Исследуемые вещества **2б** и **2в** не оказывали влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов, моноцитов и общий лейкоцитарный фагоци-

тоз. Таким образом, нами было выявлено большее влияние инденопирролов на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови по сравнению с их производными – инденопиридазинами.

Таблица 1

Влияние соединений инденопирролов (1а-г) и инденопиридазинов (2а-г) на фагоцитарную активность лейкоцитов

[The effect of indenopyrroles (1a-г) and indenopyridazines (2a-г) compounds on the phagocytic activity of leukocytes]

Группа	Нейтрофилы		Моноциты		Лейкоциты	
	фагоцитарный индекс	процент фагоцитоза	фагоцитарный индекс	процент фагоцитоза	фагоцитарный индекс	процент фагоцитоза
К (n=9)	1.31±0.09	29.20±4.01	1.11±0.06	31.30±3.79	1.29±0.09	29.24±3.67
1а (n=9)	1.59±0.07*	45.77±3.69*	1.18±0.09	31.67±6.92	1.57±0.07*	44.02±3.68*
К (n=6)	1.45±0.02	32.87±1.39	1.09±0.04	22.53±3.22	1.45±0.02	31.42±1.52
1б (n=6)	1.68±0.06*	44.91±4.06*	1.59±0.25	25.09±1.46	1.65±0.05*	42.48±4.19*
К (n=6)	1.26±0.05	24.15±3.64	1.07±0.07	21.49±1.19	1.17±0.05	19.45±3.05
1в (n=6)	1.33±0.03	32.39±2.80	1.19±0.12	20.22±3.62	1.32±0.04*	31.08±2.55*
К (n=7)	1.25±0.04	17.87±0.72	1.07±0.07	18.52±3.03	1.23±0.04	18.09±0.69
1г (n=7)	1.51±1.43*	36.28±3.11*	1.34±0.09	39.77±4.65*	1.49±0.08*	36.52±2.79*
К (n=8)	1.50±0.06	25.49±1.89	1.32±0.08	34.97±3.38	1.40±0.06	25.84±1.54
2а (n=8)	1.56±0.08	24.31±1.78	1.34±0.13	24.53±2.66*	1.54±0.07	24.16±1.69
К (n=6)	1.59±0.12	29.36±3.79	1.31±0.17	27.89±2.49	1.53±0.09	26.93±2.99
2б (n=6)	1.66±0.09	28.23±4.31	1.32±0.22	26.65±4.29	1.64±0.09	27.17±3.89
К (n=6)	1.53±0.05	37.53±2.82	1.35±0.12	27.63±6.51	1.54±0.10	38.95±5.02
2в (n=6)	1.69±0.11	46.12±3.77	1.44±0.24	20.48±5.65	1.67±0.11	43.94±3.27
К (n=6)	1.39±0.06	42.02±3.35	1.14±0.06	32.43±5.15	1.48±0.07	45.38±3.39
2г (n=6)	1.75±0.12*	48.37±3.23	1.47±0.21	18.55±3.99	1.74±0.11	46.52±3.03

Примечание. Результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M ± m); К – контроль; n – количество животных в группе; * - p<0.05 по сравнению с контролем.

При оценке влияния изучаемых соединений 1а-г и 2а-г на гуморальный иммунный ответ, выявлено снижение количества ядросодержащих клеток (ЯСК) селезенки на фоне введения инденопирролов, а именно, соединений 1б и 1в (табл. 2). При введении соединения 1б клеточность селезенки снижалась более чем на 40%. Соединения 1а и 2а-г не вызывали статистически значимого изменения клеточности селезенки. Количество антителообразующих клеток селезенки изменялось при введении соединений 1в, 2а и 2в. Указанные соединения оказывали несколько разнонаправленное влияние на количество антителообразующих клеток: вещества 1в и 2в уменьшали количество антителообразующих клеток в селезенке, в то время как соединение 2а приводило к их увеличению.

Следовательно, на антителообразование оказывали влияние, прежде всего инденопирролы, и это влияние носило угнетающую направленность.

Таблица 2

Влияние инденопирролов (1а-г) и инденопиридазинов (2а-г) на антителогенез

[Effect of indenopyrroles (1a-г) and indenopyridazines (2a-г) on antibody genesis]

Соединение	ЯСК селезенки (x 10 ⁶)	Ig АОК на селезенку	Ig АОК на 10 ⁶ ЯСК
Контроль (n= 10)	385.44 ± 50.19	4.62 ± 0.08	2.07 ± 0.08
1а (n= 6)	350.40 ± 41.45	4.75 ± 0.09	2.23 ± 0.08
1б (n= 6)	185.92 ± 22.58*	4.43 ± 0.13	2.17 ± 0.13
1в (n= 6)	216.32 ± 31.53*	4.22 ± 0.09*	1.90 ± 0.09
1г (n= 6)	504.0 ± 39.87	4.84 ± 0.12	2.14 ± 0.12
2а (n= 6)	616.0 ± 101.87	4.96 ± 0.08*	2.19 ± 0.09
2б (n= 6)	438.40 ± 102.68	4.78 ± 0.27	2.17 ± 0.19
2в (n= 6)	226.80 ± 46.72	4.15 ± 0.09*	1.83 ± 0.14
2г (n= 6)	225.28 ± 42.21	4.54 ± 0.05	2.23 ± 0.04

Примечание. Результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M ± m); n – количество животных в группе; * - p<0.05 по сравнению с контролем.

Влияние исследуемых соединений на клеточный иммунитет оценивали с помощью реакции гиперчувствительности замедленного типа. Как видно из данных табл. 3, исследуемые соединения не изменяли выраженность клеточного иммунитета в реакции ГЗТ.

Таблица 3

Влияние инденопирролов (1а–г) и инденопиридазинов (2а–г) на выраженность реакции ГЗТ
[The effect of indenopyrroles (1a–g) and indenopyridazines (2a–g) on the severity of the HRT reaction]

Соединение	Масса стопы	
	разность, г	индекс реакции, %
Контроль (n= 10)	26.10 ± 2.88	18.72 ± 2.04
1а (n= 6)	24.20 ± 2.52	15.86 ± 1.92
1б (n= 6)	17.40 ± 3.40	14.34 ± 2.79
1в (n= 6)	19.60 ± 5.45	14.52 ± 4.19
1г (n= 6)	20.25 ± 3.09	13.69 ± 2.69
2а (n= 6)	18.00 ± 2.77	12.23 ± 2.45
2б (n= 6)	24.60 ± 4.34	17.42 ± 3.04
2в (n= 6)	23.40 ± 8.34	18.31 ± 6.20
2г (n= 6)	20.60 ± 5.10	15.55 ± 3.69

Примечание. Результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M ± m); n – количество животных в группе.

Полученные результаты, с одной стороны, говорят об отсутствии влияния исследуемых соединений на иммунное воспаление в реакции ГЗТ. Но с другой стороны, отсутствует и стимуляция, что имеет положительное значение при использовании у данных соединений иных биологических эффектов, поскольку вероятность развития аллергической реакции по типу ГЗТ будет минимальна.

Заключение

В нашем исследовании выявлено преимущественно стимулирующее влияние исследуемых соединений, прежде всего инденопирролов на фагоцитарную активность нейтрофилов и общий лейкоцитарный фагоцитоз. Инденопирролы снижали клеточность селезенки, уменьшали количество антителообразующих клеток в селезенке. Инденопиридазины оказывали разнонаправленное влияние на антителогенез. Как инденопирролы, так и инденопиридазины, не изменяли выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа. Предполагая возможные механизмы наблюдаемых эффектов, нельзя исключить, что стимулирующее влияние исследуемых соединений на поглотительную активность лейкоцитов реализуется через их взаимодействие с паттернраспознающими рецепторами, участвующими в фагоцитозе [Черешнев и др., 2011], или влиянием на каналы TRPM2 (транзитный рецепторный потенциалный катионный канал, подсемейство M, тип 2) и/или кальциевые каналы, которые широко представлены на фагоцитирующих клетках. Изменение их активности приводит к изменению поглотительной активности лейкоцитов [Hallett, 2023]. Влияние исследуемых соединений на антителообразование в селезенке, скорее всего, носит опосредованный характер и осуществляется при участии макрофагов, способных доставлять в селезенку циркулирующие в организме вещества.

В заключение необходимо отметить перспективность дальнейшего изучения биологических эффектов и механизмов их развития соединений ряда инденопирролов и их производных инденопиридазинов.

Список источников

1. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Страсбург, 1986.
2. Черешнев В.А. и др. Экспериментальные модели в патологии. Пермь, 2011. 267 с.
3. Шилов Ю.И., Владыкина В.П., Атнагузина А.Т. Некоторые методические подходы к оценке показателей общего и дифференцированного фагоцитоза лейкоцитов периферической крови. Характеристика различий у здоровых людей // Пермский медицинский журнал. 1998. Т. 15, № 2. С. 3–9.
4. Abbas S.H. et al. Synthesis, cytotoxic activity, and tubulin polymerization inhibitory activity of new pyrrol-2(3H)-ones and pyridazin-3(2H)-ones // Bioorganic Chemistry. 2016. Vol. 66. P. 46–62.
5. Hallett M.B. Localisation of Intracellular Signals and Responses during Phagocytosis // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24. 2825.
6. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque formation in agar by single antibody-producing cells // Science. 1963. Vol. 140, № 3365. P. 405–415.
7. Li Petri G. et al. Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity // European Journal of Medicinal Chemistry. 2020. Vol. 208. 11278.

8. Saeed, M.M. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of novel pyridazine and pyridazinone derivatives as non-ulcerogenic agents // *Archives of Pharmacal Research*. 2012. Vol. 35, № 12. P. 2077–2092.
9. Seipp K., Geske L., Opatz T. Marine Pyrrole Alkaloids // *Mar. Drugs*. 2021. Vol. 19. 514.
10. Zhang-Xu He et al. Pyridazine as a privileged structure: An updated review on anticancer activity of pyridazine containing bioactive molecules // *Eur. J. Med. Chem*. 2021. Vol. 209. 112946.

References

1. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg, 1986.
2. Chereshev V.A. et al. *Eksperimental'nye modeli v patologii* [Experimental models in pathology]. Perm, 2011. 267 p. (In Russ).
3. Shilov Yu.I., Vladykina V.P., Atmaguzina A.T. [Some methodological approaches to assessing the indicators of general and differentiated phagocytosis of peripheral blood leukocytes. Characteristics of differences in healthy people]. *Permskij medicinskij žurnal*. V. 15, No. 2 (1998): pp. 3-9. (In Russ).
4. Abbas S.H. et al. Synthesis, cytotoxic activity, and tubulin polymerization inhibitory activity of new pyrrol-2(3H)-ones and pyridazin-3(2H)-ones. *Bioorganic Chemistry*. V. 66 (2016): pp. 46-62.
5. Hallett M.B. Localisation of Intracellular Signals and Responses during Phagocytosis. *Int. J. Mol. Sci*. V. 24 (2023). 2825.
6. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. *Science*. V. 140, No. 3365 (1963): pp. 405-415.
7. Li Petri G. et al. Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. V. 208 (2020). 11278.
8. Saeed M.M. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of novel pyridazine and pyridazinone derivatives as non-ulcerogenic agents. *Archives of Pharmacal Research*. V. 35, No. 12 (2012): pp. 2077-2092.
9. Seipp K., Geske L., Opatz T. Marine Pyrrole Alkaloids. *Mar. Drugs*. V. 19 (2021): 514.
10. Zhang-Xu He et al. Pyridazine as a privileged structure: An updated review on anticancer activity of pyridazine containing bioactive molecules. *Eur. J. Med. Chem*. V. 209 (2021). 112946.

Статья поступила в редакцию 02.09.2023; одобрена после рецензирования 08.09.2023; принята к публикации 02.10.2023.

The article was submitted 02.09.2023; approved after reviewing 08.09.2023; accepted for publication 02.10.2023.

Информация об авторах

О. Н. Гейн – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии;
 С. В. Гейн – д-р мед. наук, директор;
 Е. Г. Чижова – инженер лаборатории биохимии развития микроорганизмов;
 Н. В. Носова – канд. хим. наук, доцент кафедры общей и органической химии.

Information about the authors

O. N. Gein – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology;
 S. V. Gein – Doctor of Medical Sciences, Director;
 E. G. Chizhova – Engineer of the Laboratory of Biochemistry of the Development of Microorganisms;
 N. V. Nosova – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Organic Chemistry.

Вклад авторов:

Гейн О. Н. – концепция исследования, предоставление исходных данных, статистическая обработка полученных результатов, написание текста.
 Гейн С. В. – научное руководство, концепция исследования, доработка текста.
 Чижова Е. Г. – предоставление исходных данных.
 Носова Н. В. – синтез изучаемых соединений.

Contribution of the authors:

Gein O. N. - providing initial data, the concept of the study, statistical processing of the results, writing the text.
 Gein S. V. – scientific guidance, concept of research, revision of the text.
 Chizhova E. G. – provision of initial data.
 Nosova N. V. – synthesis of the studied compounds.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.