

Научная статья

УДК 612.017

EDN: ZMECSC

doi: 10.17072/1994-9952-2025-4-445-453



Влияние натриевых солей пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов и 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов на функциональную активность клеток врожденного иммунитета в экспериментальных моделях патологических состояний у мышей

О. Н. Гейн^{1, 3}, О. В. Бобровская³, М. В. Ибатуллин², В. Л. Гейн³, С. В. Гейн²

¹ Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

² Институт экологии и генетики микроорганизмов, филиал ФГБУН ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия

³ Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

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

Аннотация. Основная функция клеток-эффекторов врожденного иммунитета – элиминация экзогенных и эндогенных патогенов. Однако в ряде случаев поглотительная и микробицидная активность фагоцитов может быть нарушена, что ведет к развитию патологических состояний. В связи с этим создание иммуномодулирующих препаратов с мягкой модулирующей активностью в отношении фагоцитарной функции лейкоцитов актуально. В этом плане перспективными являются натриевые соли пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов (1а-б) и 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (2а), которые в ранее проводимых исследованиях проявили модулирующее влияние на функции фагоцитирующих клеток. В данном исследовании нами было изучено влияние натриевых солей пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов (1а-б) и 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (2а) на изменение поглотительной активности перитонеальных лейкоцитов и их микробицидный потенциал в условиях двух- и шестичасового иммобилизационного стресса и острого воспаления. В ходе исследования были получены следующие результаты: натриевые соли пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов (1а-б) и 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (2а) нивелировали вызванное шестичасовой иммобилизацией угнетение поглотительной активности лейкоцитов, а также угнетение продукции активных кислородных радикалов, вызванное двух- и шестичасовым иммобилизационным стрессом. Исследуемые соединения (1а-б, 2а), введенные на фоне зимозана, отменяли стимулирующее влияние последнего на поглотительную активность лейкоцитов, однако не вызывали модуляции продукции активных радикалов лейкоцитами в стимулированных зимозаном культурах.

Ключевые слова: фагоцитоз, микробицидный потенциал, стресс, зимозановый перитонит, натриевые соли пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов, натриевые соли 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов

Для цитирования: Влияние натриевых солей пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов и 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов на функциональную активность клеток врожденного иммунитета в экспериментальных моделях патологических состояний у мышей / О. Н. Гейн, О. В. Бобровская, М. В. Ибатуллин, В. Л. Гейн, С. В. Гейн // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2025. Вып. 4. С. 445–453. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-4-327-453>.

Благодарности: исследования проведены в рамках государственного задания Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (номер государственной регистрации темы 124020500027-7).

IMMUNOLOGY

Original article

The effect of sodium salts of pyrrolo[3,4-c]-pyrazol-3-ones and 1-phenylpyrazole-3-carboxamides on the functional activity of innate immune cells in experimental models of pathological conditions in mice

О. Н. Gein^{1, 3}, О. V. Bobrovskaya³, M. V. Ibatullin², V. L. Gein³, S. V. Gein²

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

² Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm, Russia

³ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Corresponding author: Oksana N. Gein, heinon77@mail.ru

Abstract. The primary function of innate immune effector cells is the elimination of exogenous and endogenous pathogens. However, in some cases, the absorptive and microbicidal activity of phagocytes can be impaired, leading to the development of pathological conditions. In this regard, the creation of immunotropic drugs with mild modulating activity in relation to the phagocytic function of leukocytes is relevant. In this regard, sodium salts of pyrrolo[3,4-*c*]-pyrazol-3-ones (1a-b) and 1-phenylpyrazole-3-carboxamide (2a) are promising; in previous studies, they showed a modulating effect on the functions of phagocytic cells. In this study, we investigated the effect of sodium salts of pyrrolo[3,4-*c*]-pyrazol-3-ones (1a-b) and 1-phenylpyrazole-3-carboxamide (2a) on changes in the absorptive activity of peritoneal leukocytes and their microbicidal potential under conditions of two- and six-hour immobilization stress and acute inflammation. The following results were obtained during the study: sodium salts of pyrrolo[3,4-*c*]-pyrazol-3-ones (1a-b) and 1-phenylpyrazole-3-carboxamide (2a) neutralized the inhibition of leukocyte scavenging activity caused by six-hour immobilization, as well as the inhibition of the production of active oxygen radicals caused by two- and six-hour immobilization stress. The studied compounds (1a-b, 2a), introduced against the background of zymosan, abolished the stimulating effect of the latter on the absorptive activity of leukocytes, but did not cause modulation of the production of active radicals by leukocytes in zymosan-stimulated cultures.

Keywords: phagocytosis, microbicidal potential, stress, sodium salts of pyrrolo[3,4-*c*]-pyrazol-3-ones, sodium salts of 1-phenylpyrazole-3-carboxamide

For citation: Gein O. N., Bobrovskaya O. V., Ibatullin M. V., Gein V. L., Gein S. V. [The effect of sodium salts of pyrrolo[3,4-*c*]-pyrazol-3-ones and 1-phenylpyrazole-3-carboxamides on the functional activity of innate immune cells in experimental models of pathological conditions in mice]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Iss. 4 (2025): pp. 445-453. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-4-445-453>.

Acknowledgments: the research was conducted within the framework of the state assignment of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (state registration number of the topic 124020500027-7).

Введение

Как известно, нейтрофильные гранулоциты, а также моноциты, макрофаги являются основными эффекторами врожденного иммунитета, участвующими в элиминации экзогенных и эндогенных патогенов. Нейтрофилы, моноциты, макрофаги являются основными участниками и модуляторами воспалительной реакции. Привлекаемые хемоаттрактантами, они мигрируют в очаг воспаления, участвуют в фагоцитозе разрушенных клеток организма, а также проникших в организм патогенов, выделяя в окружающие ткани провоспалительные медиаторы, активные радикалы. Результатом чрезмерной активации провоспалительных механизмов может явиться генерализация воспалительного процесса. Однако снижение функциональной активности эффекторов воспаления может приводить к хронизации течения воспалительной реакции [Черешнев, Гусев, 2012].

Функциональная активность эффекторов врожденного иммунитета может быть детерминирована как генетически, так и изменяться под воздействием ряда экзогенных и эндогенных факторов. Известно, что различные стрессорные воздействия оказывают значимое влияние на функциональную активность лейкоцитов, как на поглотительную активность, так и на микробицидный потенциал, что обусловлено присутствием на мембране лейкоцитов рецепторов для основных гормонов стресса – катехоламинов и глюкокортикоидов [Szefer, 1987; Stern, Kunos, 1988; Шилов, Орлова, 2001].

Снижение функциональной активности фагоцитирующих клеток несет в себе риск развития вторичных иммунодефицитных состояний, сопровождающихся хроническими инфекционными осложнениями. Снижение функциональной активности фагоцитирующих клеток и, прежде всего, механизмов микробицидности наблюдается при хронической гранулематозной болезни, при которой вследствие дефекта фермента НАДН-оксидазы лейкоциты не способны образовывать активные формы кислорода [Шарапова и др., 2011]. Также установлено, что при туберкулезе значительно снижаются такие показатели, как процент активных нейтрофилов и завершенность фагоцитоза [Филинчук и др., 2005].

В связи с этим присутствует необходимость в создании иммуностропных препаратов, обладающих мягкой корректирующей направленностью в отношении поглотительной способности лейкоцитов и их микробицидного потенциала. Также важно, чтобы, помимо фармакологической эффективности, препараты не являлись бы токсичными, и получение их активных субстанций было бы возможно с помощью простых методов. В этом плане перспективными являются натриевые соли пирроло[3,4-*c*]-пиразол-3-онов и 1-фенилпиразол-3-карбоксамида, которые в ранее проводимых исследованиях проявили иммуностропную активность в отношении функций фагоцитирующих клеток [Гейн и др., 2022; Гейн и др., 2025].

Цель работы – исследование влияния натриевых солей пирроло[3,4-*c*]-пиразол-3-онов и 1-фенилпиразол-3-карбоксамида на функциональную активность клеток врожденного иммунитета в экспериментальных моделях патологических состояний у мышей.

Материалы и методы исследования

Для оценки влияния натриевых солей пирроло[3,4-*c*]-пиразол-3-онов и 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов на функциональную активность клеток врожденного иммунитета при иммобилизационном стрессе были взяты 3 соединения (рис. 1), которые по ранее проведенным исследованиям оказывали влияние на поглотительную активность лейкоцитов и их микробицидный потенциал [Гейн и др., 2022].

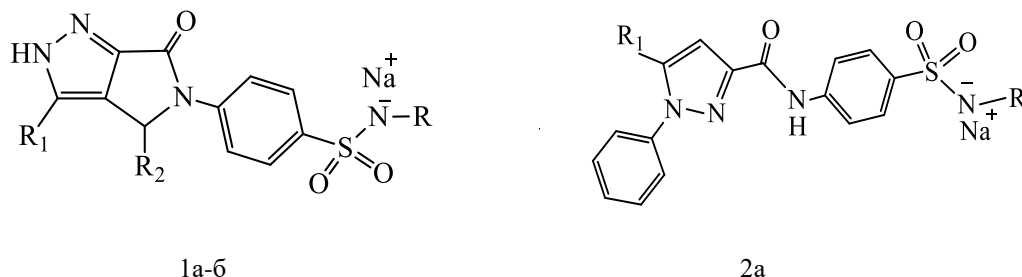


Рис. 1. Структурные формулы изучаемых соединений.

Натриевые соли пирроло[3,4-*c*]-пиразол-3-онов: $R^1=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2=3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $R=\text{MeCO}$ (**1a**);
 $R^1=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2=2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R=\text{MeCO}$ (**1b**); натриевая соль 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов:
 $R^1=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $R=\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ (**2a**)

[Structural formulas of the compounds studied]

Эксперименты в системе *in vivo* проведены на белых нелинейных половозрелых мышах массой 21–26 г. Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [Европейская ..., 1986].

В качестве моделей патологических состояний использовали двух- и шестичасовой иммобилизационный стресс и острое воспаление. Иммобилизацию животных проводили на спине, за 30 мин до начала иммобилизации вводили внутривенно соединения натриевых солей пирроло[3,4-*c*]-пиразол-3-онов (**1a-b**) и 1-фенилпиразол-3-карбоксамидов (**2a**) в дозе 100 мг/кг. Острую воспалительную реакцию индуцировали внутривенным введением мышам стерильной суспензии опсонизированного зимозана А (нерастворимый полисахарид клеточной стенки грибов *Saccharomyces cerevisiae*) в дозе 50 мг/кг. Исследуемые соединения вводились внутривенно за 1 ч до введения зимозана.

Для оценки поглотительной активности перитонеальных лейкоцитов мышей к 80 мкл клеток добавляли 10 мкл суспензии FITC-меченого *St. cohnii* в конечной концентрации 10^8 кл/мл, пробы инкубировали 30 мин при температуре 37°C. Затем к клеткам добавляли лизирующий раствор (0.15M NH_4Cl ; 0.01M NaHCO_3 ; 0.0001M ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота)) и после 5 мин инкубации центрифугировали 5 мин при 250 g с охлаждением при температуре 4°C. После снимали супернатант, добавляли 0.02% ЭДТА в PBS (phosphate buffered saline – фосфатно-буферный солевой раствор) и снова центрифугировали 5 мин при 250 g с охлаждением при температуре 4°C. Далее вновь снимали супернатант, добавляли 100 мкл 0.02% ЭДТА в PBS. После этого пробы анализировали на проточно-лазерном цитометре («Bio Sino», Китай) [Nielsen et al., 1995].

Микробицидный потенциал перитонеальных лейкоцитов оценивался на основании продукции ими активных кислородных радикалов, оценку которых производили с помощью реакции люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Реакцию проводили в 96-луночных плоскодонных планшетах («Greiner», Германия), каждая лунка содержала клетки в концентрации 2×10^5 клеток/0.2 мл р-ра Хенкса. Индуктором ЛЗХЛ был выбран опсонизированный зимозан в концентрации 150 мкг/мл. В качестве маркера выраженности реакции ЛЗХЛ использовался люминол 10^{-5} М. Регистрация результатов велась в течение 1 часа с интервалом в 5 мин с помощью люциметра («Tecan Trading AG», Швейцария) [Фримель, 1987].

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

Результаты и их обсуждение

В ходе исследований было установлено, что двухчасовая иммобилизация приводила к угнетению поглотительной активности лейкоцитов. Исследуемые соединения **1a**, **1b** и **2a** не отменяли угнетающего влияния двухчасового иммобилизационного воздействия на поглотительную активность лейкоцитов (рис. 2А). Угнетение поглотительной активности лейкоцитов было выявлено и на фоне шестичасовой иммобилизации, и это угнетение носило более выраженный характер по сравнению с двухчасовым стрессом. Снижение поглотительной активности лейкоцитов относительно контроля при двухчасовом стрессорном воздействии составило 31%, а при шестичасовом – около 48%. Соединения **1a** и **1b**, являющиеся натриевыми солями пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов, нивелировали выраженное угнетение поглотительной активности лейкоцитов, вызванное шестичасовым стрессорным воздействием (рис.2Б). В ранее проведенных исследованиях было показано, что при самостоятельном введении натриевые соли пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов (**1a-б**) и 1-фенилпиразол-3-карбоксамида (**2a**) стимулировали поглотительную активность лейкоцитов и прежде всего нейтрофильных гранулоцитов, увеличивая количество активных нейтрофилов в среднем более чем на 50%, а количество поглощенных ими объектов – на 8.6% и более [Гейн и др., 2022].

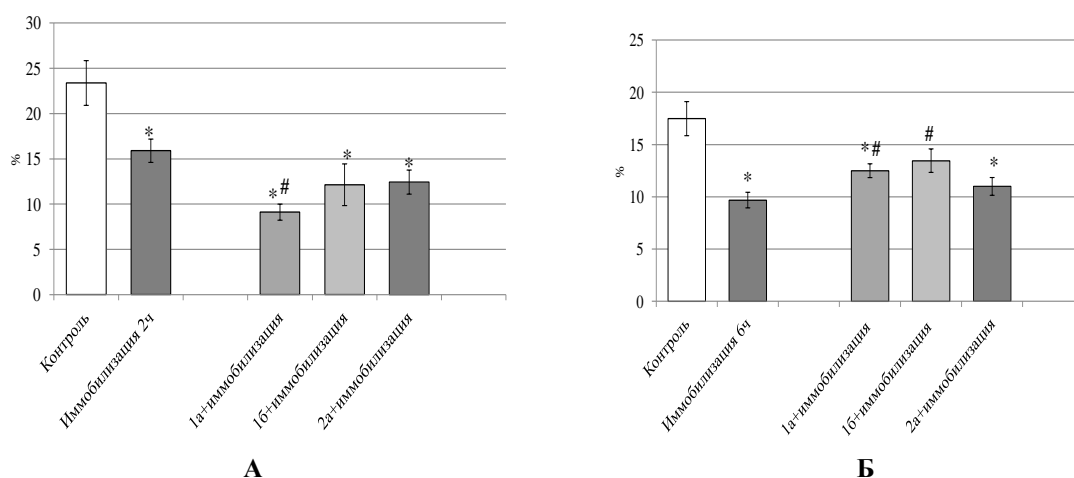


Рис. 2. Влияние соединений **1a**, **1b**, **2a** на фагоцитарную активность лейкоцитов (процент фагоцитоза) в условиях двухчасовой (А) и шестичасовой (Б) иммобилизации.

* - $p < 0.05$ по сравнению с контролем, # - $p < 0.05$ по сравнению иммобилизаций, количество животных в группах: $n=7$ (для 2-часовой иммобилизации) и $n=8$ (для 6-часовой иммобилизации)

[The effect of compounds **1a**, **1b**, **2a** on the phagocytic activity of leukocytes (percentage of phagocytosis) under conditions of two-hour (A) and six-hour (B) immobilization]

Оценивая стимулированную продукцию активных форм кислорода (АФК), было выявлено угнетение микробицидного потенциала лейкоцитов в условиях двухчасовой иммобилизации, начиная с 20-й мин и до 40-й мин включительно, а также на 55-й мин наблюдения. Соединение **1b** на фоне 2-часового стрессорного воздействия ингибировало продукцию АФК лейкоцитами только в первые 10 мин, отменяя в последующем угнетающий эффект стресса на продукцию активных радикалов. Соединение **1a** на фоне 2-часовой иммобилизации приводило к более ранней и продолжительной депрессии микробицидного потенциала лейкоцитов – с 5-й по 30-ю мин наблюдения по сравнению со стрессом. Введение **2a** на фоне 2-часовой иммобилизации оказывало стимулирующее влияние на выраженность и пролонгированность продукции активных форм кислорода лейкоцитами как по сравнению с контролем, так и по сравнению со стрессорным воздействием (рис. 3А).

Шестичасовой иммобилизационный стресс, как и 2-часовой стресс, приводил к угнетению стимулированной зимозаном продукции АФК лейкоцитами. Угнетение продукции активных радикалов было более продолжительным и регистрировалось с 25 мин по 60 мин наблюдения. Исследуемые соединения (**1a**, **1b**, **2a**), введенные на фоне шестичасовой иммобилизации, значительно увеличивали интенсивность продукции активных радикалов, начиная с 5-й мин и до конца наблюдения. Интенсивность продукции активных радикалов возрастала как по сравнению с животными, которые подвергались только стрессорному воздействию, так и по сравнению с контролем. Пик продукции АФК при введении на фоне стресса соединений **1a**, **1b** приходился на период с 15 по 25 мин эксперимента, в то время как у соединения **2a** он был несколько смещен и регистрировался с 25 по 35 мин эксперимента (рис. 3Б).

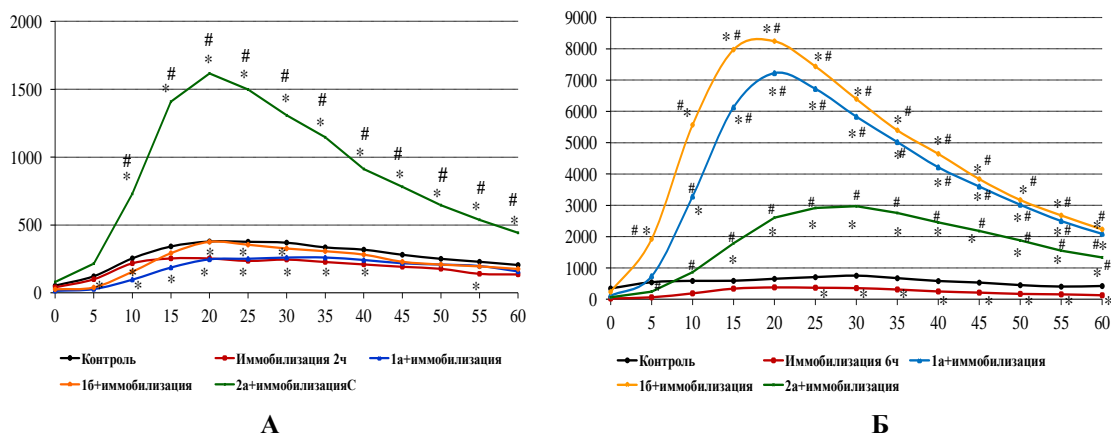


Рис. 3. Влияние соединений 1а, 1б, 2а на стимулированную продукцию активных форм кислорода лейкоцитами в условиях двухчасовой (А) и шестичасовой (Б) иммобилизации.

* - $p < 0.05$ к контролю, # - $p < 0.05$ к стрессу, количество животных: в контрольной при двухчасовой иммобилизации $n=8$, в остальных группах $n=9$. По оси у – относительные единицы люминисценции, по оси х – время

[The effect of compounds 1a, 1b, 2a on the stimulated production of reactive oxygen species by leukocytes under conditions of two-hour (A) and six-hour (B) immobilization]

Таким образом, введение натриевых солей пирроло[3,4-с]-пиразол-3-онов (**1а-б**) и 1-фенилпиразол-3-карбоксиамида (**2а**) нивелировало вызванное шестичасовой иммобилизацией угнетение поглотительной активности лейкоцитов и отменяло угнетение продукции АФК, вызванное двух- и шестичасовым иммобилизационным воздействием.

Через 15 ч после индукции острого воспаления внутрибрюшинным введением зимозана количество активных фагоцитов увеличивалось по сравнению с контролем. Исследуемые соединения (**1а-б**, **2а**), введенные на фоне зимозана, отменяли стимулирующее влияние последнего на поглотительную активность лейкоцитов и возвращали функциональную активность фагоцитов к показателям контроля (рис. 4).

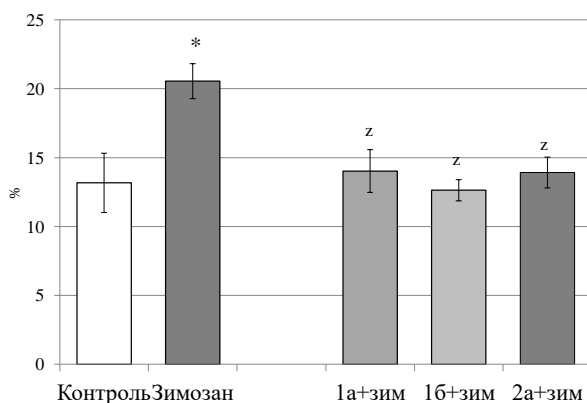


Рис. 4. Влияние соединений 1а, 1б, 2а на поглотительную активность перитонеальных лейкоцитов в модели острого воспаления.

По оси ординат – процент лейкоцитарного фагоцитоза, * - $p < 0.05$ к контролю, ^z - $p < 0.05$ к группе «зимозан», ^a - $p < 0.05$ к группе «1б+зимозан», количество животных в каждой группе $n=10$

[Effect of compounds 1a, 1b, 2a on the absorptive activity of peritoneal leukocytes in an acute inflammation model]

На фоне зимозанового перитонита продукция активных форм кислорода повышалась, что вполне объяснимо и связано со стимулирующим влиянием введенного зимозана на функциональную активность фагоцитирующих клеток [Шилов и др., 2021]. Соединение **1б**, введенное на фоне зимозанового перитонита, не отменяло стимулирующего эффекта последнего и, начиная с 25 мин наблюдения, усиливало активирующее влияние зимозана на продукцию АФК. На фоне самостоятельного введения **1б** продукция активных кислородных радикалов была выше значений контроля (рис. 5А). Натриевая соль пирроло[3,4-с]-пиразол-3-она **1а** как при самостоятельном введении, так и при введении на фоне зимозанового перитонита стимулировала продукцию активных радикалов по сравнению с контролем (рис. 5Б). Соединение

2a проявляло сходную с **1a** и **16** направленность влияния на динамику изменения продукции активных кислородных радикалов лейкоцитами (рис. 5В).

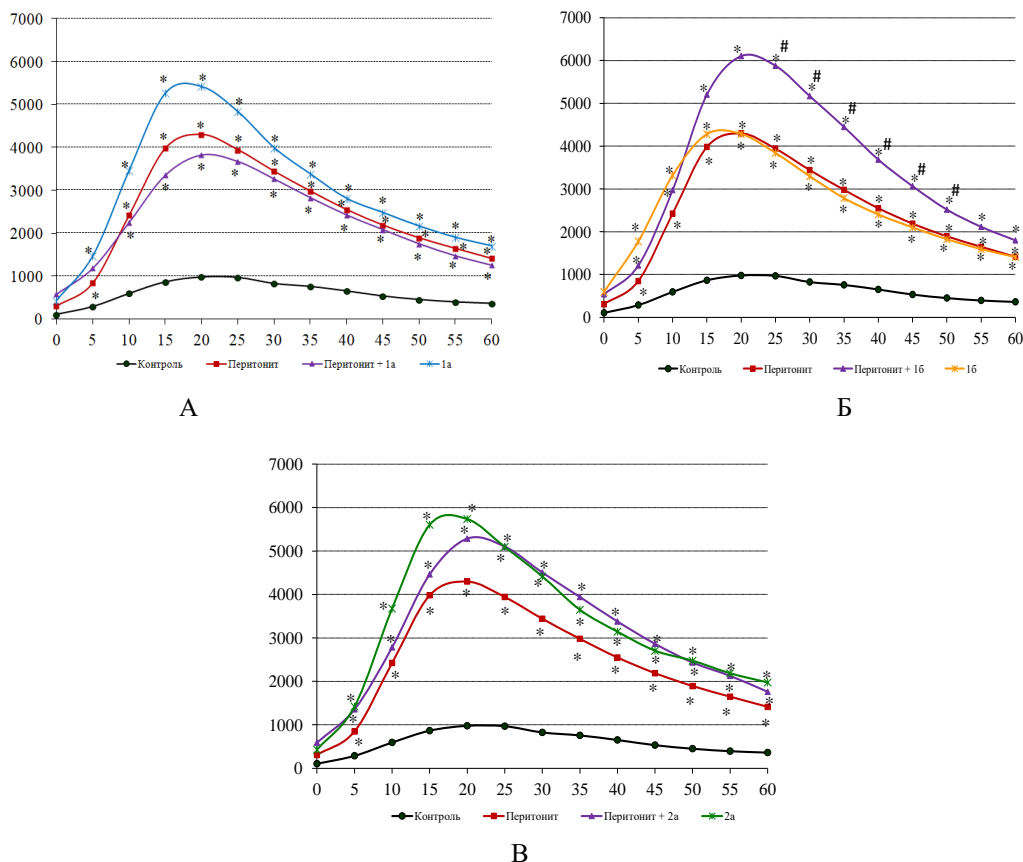


Рис. 5. Влияние соединений **1a** (А), **16** (Б), **2a** (В) на стимулированную продукцию активных форм кислорода лейкоцитами в модели острого воспаления.

* – $p < 0,05$ к контролю, # – $p < 0,05$ к стрессу; количество животных в группах: контрольной – 8, с зимозановым перитонитом – 10, в опытных для **1a**, **16** – 10, в опытных для **2a** – 7. По оси у – относительные единицы люминесценции, по оси х – время

[The effect of compounds **1a** (A), **1b** (B), **2a** (C) on the stimulated production of reactive oxygen species by leukocytes in a model of acute inflammation]

Таким образом, в модели острого воспаления натриевые соли пирроло[3,4-*c*]-пиразол-3-онов (**1a-6**) и 1-фенилпиразол-3-карбоксамид (**2a**) отменяли стимулирующий эффект зимозана на поглотительную активность лейкоцитов и не приводили к изменению повышенной продукции активных радикалов.

Заключение

В целом результаты исследования продемонстрировали возможность натриевых солей пирроло[3,4-*c*]-пиразол-3-онов (**1a**, **16**) и 1-фенилпиразол-3-карбоксамид (**2a**) модулировать изменения фагоцитарной активности перитонеальных лейкоцитов. Не отменяя стресс-индуцированной супрессии поглотительной активности лейкоцитов в модели двухчасового стресса, исследуемые соединения **1a**, **16**, **2a** нивелировали угнетение поглотительной активности лейкоцитов, вызванное шестичасовым стрессом. Наблюдаемое угнетение на фоне стресса, вероятно, связано с выбросом основных стрессорных гормонов – катехоламинов и глюкокортикоидов. Адреналин через β_2 -рецепторы, присутствующие на мембране лейкоцитов, способен оказывать ингибирующее влияние на их поглотительную активность [Szefer, 1987; Шилов, Орлова, 2001]. Глюкокортикоиды, повышая экспрессию и чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, способствуют более выраженному проявлению эффектов адреналина в отношении поглотительной активности лейкоцитов [Stern, Kunos, 1988].

Модулирующий эффект исследуемых нами соединений, предположительно, может быть связан с их влиянием на Toll-рецепторы, присутствующие на мембране лейкоцитов, экспрессия которых изменяется под влиянием выбрасываемых при стрессе глюкокортикоидов [Park et al., 2009]. Отсутствие модулирующих эффектов исследуемых соединений **1a**, **16**, **2a** на фоне двухчасового иммобилизационного стресса

может быть связано с недостаточным изменением экспрессии TLR рецепторов на лейкоцитах и/или недостаточностью трансдукции с них внутриклеточного сигнала.

В модели острого воспаления активация фагоцитирующих клеток обусловлена использованием в эксперименте опсонизированного зимозана, который распознается экспрессированными на фагоцитах рецепторами CR3 и CR4 к iC3b-фрагменту комплемента, рецепторами к Fc-фрагменту антител [Шилов, 2021], а также Toll-подобными рецепторами – TLR2. Исследуемые соединения, введенные на фоне зимозана, отменяли стимулирующее влияние последнего на поглотительную активность лейкоцитов, что может быть связано с их влиянием на Toll-подобные рецепторы, прежде всего, TLR2 и TLR4, либо с изменением экспрессии этих рецепторов на фоне вызываемого зимозаном воспаления [Kim et al., 2009]. Не исключено, что изменение функциональной активности лейкоцитов при воздействии на них натриевых солей пирроло[3,4-с]-пиазол-3-онов (**1a**, **16**) и 1-фенилпиазол-3-карбоксамид (**2a**) может быть связано и с влиянием исследуемых соединений на активность натриевых каналов, присутствующих в мембранах лейкоцитов [Chow, Demaurex, Grinstein, 1995].

В целом, полученные данные позволяют говорить о наличии иммуномодулирующих эффектов у натриевых солей пирроло[3,4-с]-пиазол-3-онов (**1a**, **16**) и 1-фенилпиазол-3-карбоксамид (**2a**) в отношении их влияния на функциональную активность клеток врожденного иммунитета. В связи с этим органические соединения натриевых солей пирроло[3,4-с]-пиазол-3-онов и 1-фенилпиазол-3-карбоксамид являются перспективными в плане создания на их основе иммуномодулирующих средств, корректирующих вторичные иммунодефицитные состояния, связанные с нарушениями функциональной активности клеток врожденного иммунитета.

Список источников

1. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Страсбург, 1986. 13 с.
2. Гейн О.Н. и др. Иммунобиологическая и противовоспалительная активность натриевых солей пирроло[3,4-с]-пиазол-3-онов и пиазол-3-карбоксамидов в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022. Т. 85, № 2. С. 21–25. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-2-21-25. EDN: JGSWUG.
3. Гейн С.В. и др. Влияние натриевых и серебряных солей пиазолкарбоксамидов на реакции врожденного иммунитета in vivo // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2025. Т. 180, № 9. С. 322–326. DOI: 10.47056/0365-9615-2025-180-9. EDN: QBZDJJ.
4. Филинчук О.В. и др. Функциональные и цитохимические особенности фагоцитов у больных туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. 2005. № 1. С. 24–27. EDN: KGDFAF.
5. Фримель Г.И. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987. 472 с.
6. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 1–2. С. 9–20. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20. EDN: OPHJZJ.
7. Шарапова С.О. и др. Повышенная чувствительность к *Mycobacterium tuberculosis* у пациентов с Х-сцепленной хронической гранулематозной болезнью // Пульмонология. 2011. № 1. С. 50–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-50-54. EDN: NQTJBV.
8. Шилов Ю.И. и др. Нейроэндокринная и фармакологическая регуляция функций фагоцитирующих клеток при экспериментальном зимозановом перитоните // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2021. № 2. С. 15–26. DOI: 10.7242/2658-705X/2021.2.2. EDN: LEZUGH.
9. Шилов Ю.И., Орлова Е.Г. Адренергические механизмы регуляции функций фагоцитирующих клеток периферической крови крыс при остром стрессе // Медицинская иммунология. 2001. Т. 4, № 1. С. 29–36.
10. Chow C.W., Demaurex N, Grinstein S. Ion transport and the function of phagocytic cells // Current Opinion in Hematology. 1995. Vol. 2, № 1. P. 89–95.
11. Kim S.Y. et al. Hypoxic stress up-regulates the expression of Toll-like receptor 4 in macrophages via hypoxia-inducible factor // Immunology. 2009. Vol. 129. P. 516–524.
12. Nielsen S.L. et al. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophil granulocytes // APMIS. 1995. № 103(6). P. 460–468.
13. Park J.W. et al. Regulation of toll-like receptors expression in muscle cells by exercise-induced stress // Animal Bioscience. 2009. Vol. 34, № 10. P. 1590–1599.
14. Szeffler S.J. et al. Effects of cell isolation procedures and radioligand selection on the characterization of human leukocyte beta-adrenergic receptors // Biochemical Pharmacology. 1987. Vol. 36, № 10. P. 1589–1597.
15. Stern L., Kunos G. Synergistic regulation of pulmonary beta-adrenergic receptors by glucocorticoids and interleukin-1 // The Journal of Biological Chemistry. 1988. Vol. 263, № 31. P. 15876–15899.

References

1. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, Strasbourg, 1986.
2. Gein O.N. et al. [Immunobiological and anti-inflammatory activity of sodium salts of pyrrolo[3,4-c]-pyrazol-3-ones and pyrazole-3-carboxamides in the experiment]. *Ekspierimental'najia i kliničeskaja farmakologija*. V. 85, No. 2 (2022): pp. 21-25. (In Russ). DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-2-21-25. EDN: JGSWUG.
3. Gein S.V. et al. [Effect of sodium and silver salts of pirazolecarboxamides on innate immune responses in vivo]. *Bjulleten' ěksperimental'noj biologii i mediciny*. V. 180, No. 9 (2025): pp. 322-326. (In Russ). DOI: 10.47056/0365-9615-2025-180-9. EDN: QBZDJJ.
4. Filinyuk O.V. et al. [Functional and cytochemical features of phagocytes in patients with pulmonary tuberculosis]. *Biulleten' sibirskoj mediciny*. No. 1 (2005): pp. 24-27. (In Russ). EDN: KGDFAF.
5. Frimel G.I. *Immunologičeskie metody* [Immunological methods]. Moscow, Meditsina Publ., 1987. 472 p. (In Russ).
6. Chereshev V.A., Gusev E.Yu. [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation]. *Medicinskaja immunologija*. V. 14, No. 1-2 (2012): pp. 9-20. (In Russ). DOI: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20. EDN: OPHJZJ.
7. Sharapova S.O. et al. [Increased sensitivity to Mycobacterium tuberculosis in patients with X-linked chronic granulomatous disease]. *Pulmonologija*. No. 1 (2011): pp. 50-54. (In Russ). DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-50-54. EDN: NQTJBV.
8. Shilov Yu.I. et al. [Neuroendocrine and pharmacological regulation of phagocytic cell functions in experimental zymosan peritonitis]. *Vestnik Permskogo federal'nogo issledovatel'skogo centra*. No. 2 (2021): pp. 15-26. (In Russ). DOI: 10.7242/2658-705X/2021.2.2. EDN: LEZUGH.
9. Shilov Yu.I., Orlova E.G. [Adrenergic mechanisms of regulation of functions of phagocytic cells of peripheral blood of rats under acute stress]. *Medicinskaja immunologija*. V. 4, No. 1 (2001): pp. 29-36. (In Russ).
10. Chow C.W., Demaurex N., Grinstein S. Ion transport and the function of phagocytic cells. *Current Opinion in Hematology*. V. 2, No. 1 (1995): pp. 89-95.
11. Kim S.Y. et al. Hypoxic stress up-regulates the expression of Toll-like receptor 4 in macrophages via hypoxia-inducible factor. *Immunology*. V. 129 (2009): pp. 516-524.
12. Nielsen S.L. et al. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of Staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes. *APMIS*. No. 103(6) (1995): pp.460-468.
13. Park J.W. et al. Regulation of toll-like receptors expression in muscle cells by exercise-induced stress. *Animal Bioscience*. V. 34, No. 10 (2009): pp.1590-1599.
14. Szeffler S.J. et al. Effects of cell isolation procedures and radioligand selection on the characterization of human leukocyte beta-adrenergic receptors. *Biochemical Pharmacology*. V. 36, No. 10 (1987): pp. 1589-1597.
15. Stern L., Kunos G. Synergistic regulation of pulmonary beta-adrenergic receptors by glucocorticoids and interleukin-1. *The Journal of Biological Chemistry*. V. 263, No. 31 (1988): pp.15876-15989.

Статья поступила в редакцию 31.10.2025; одобрена после рецензирования 06.11.2025; принята к публикации 02.12.2025.

The article was submitted 31.10.2025; approved after reviewing 06.11.2025; accepted for publication 02.12.2025.

Информация об авторах

Оксана Николаевна Гейн – heinon77@mail.ru, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии;
Ольга Васильевна Бобровская – bobban@mail.ru, д-р фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической химии;
Матвей Викторович Ибатуллин – manovvi@yandex.ru, инженер лаборатории биохимии развития микроорганизмов;
Владимир Леонидович Гейн – geinvl48@mail.ru, д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и органической химии;
Сергей Владимирович Гейн – gein@iegm.ru, д-р мед. наук, директор.

Information about the authors

Oksana N. Gein – heinon77@mail.ru, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology;
Olga V. Bobrovskaya – bobban@mail.ru, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry;
Matvey V. Ibatullin – manovvi@yandex.ru, engineer at the Laboratory of Biochemistry of Microorganism Development;
Vladimir L. Gein – geinvl48@mail.ru, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Organic Chemistry;
Sergey V. Gein – gein@iegm.ru, Doctor of Medical Sciences, Director.

Вклад авторов:

Гейн О. Н. – концепция исследования; предоставление исходных данных; статистическая обработка полученных результатов; написание текста.

Бобровская О. В. – химический синтез исследуемых соединений; подтверждение их структуры.

Ибатуллин М. В. – предоставление исходных данных.

Гейн В. Л. – концепция и руководство химическим синтезом изучаемых соединений.

Гейн С. В. – научное руководство; концепция исследования; доработка текста.

Contribution of the authors:

Gein O. N. – providing initial data; the concept of the study; statistical processing of the results; writing the text.

Bobrovskaya O. V. – chemical synthesis of the studied compounds; confirmation of their structure.

Ibatullin M. V. –provision of initial data.

Gein V. L. – concept and guidance of chemical synthesis of the compounds under study.

Gein S. V. – scientific guidance; concept of research; revision of the text.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.