БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 615.282: 615.276: 615.015.35

DOI: 10.17816/pmj415138-146

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОЙ СЕРЕБРЯНОЙ СОЛИ ПИРАЗОЛ-3-КАРБОКСАМИДА

И.П. Рудакова, В.В. Новикова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн*

Пермская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY INDICATORS OF NEW SILVER SALT OF PYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE

I.P. Rudakova, V.V. Novikova, O.V. Bobrovskaya, V.L. Gein*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучить противовоспалительную активность и некоторые токсикологические показатели нового производного пиразол-3-карбоксамидов SSP.

Материалы и методы. Для оценки биологической активности соединения исследовали его противовоспалительное действие на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы раствора каррагинена. Эффект длительности оценивали по выраженно-

© Рудакова И.П., Новикова В.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л., 2024

тел. +7 912 483 57 36

e-mail: rudakova.i@list.ru

[Рудакова И.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии, ORCID: 0000-0003-2227-8313; Новикова В.В. – доктор фармацевтический наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии, ORCID: 0000-0003-4475-4421; Бобровская О.В. – доктор фармацевтический наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии, ORCID: 0000-0002-3394-9031; Гейн В.Л. – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и органической химии, ORCID: 0000-0002-8512-0399].

© Rudakova I.P., Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gein V.L., 2024

tel. +7 912 483 57 36

e-mail: rudakova.i@list.ru

[Rudakova I.P. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Physiology, ORCID: 0000-0003-2227-8313; Novikova V.V. – DSc (Pharmacy), Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, ORCID: 0000-0003-4475-4421; Bobrovskaya O.V. – DSc (Pharmacy), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, ORCID: 0000-0002-3394-9031; Gein V.L. – DSc (Chemistry), Professor, Head of the Department of General and Organic Chemistry, ORCID: 0000-0002-8512-0399].

сти торможения воспалительной реакции по отношению к контрольному уровню. С целью изучения безопасности вещества определяли местно-раздражающее действие в экспериментах на крысах при кожном нанесении. Выраженность раздражающего действия оценивали по степени эритемы, величине отека и увеличению местной температуры кожи. Кроме того, определялась острая токсичность изучаемого вещества. Исследуемое соединение и препараты сравнения наносились на кожу.

Результаты. Исследование острой токсичности соединения SSP и препарата сравнения нистатина при кожном нанесении крысам показало, что ЛД₅₀ обоих веществ составила более 2500,0 мг/кг. Показатели, позволяющие оценить степень местно-раздражающего действия препаратов, свидетельствуют о его отсутствии. При этом исследуемое соединение SSP не проявляет противовоспалительной активности ни при пероральном, ни при кожном применении.

Выводы. Полученные данные позволяют отнести новую серебряную соль пиразол-3-карбоксамид SSP к 5-му классу практически нетоксичных веществ. Соединение SSP не проявляет местно-раздражающего действия и не обладает противовоспалительной активностью на модели каррагенинового воспаления.

Ключевые слова. Серебряная соль пиразол-3-карбоксамид, острая токсичность, каррагениновая модель воспаления, местно-раздражающее действие, нистатин, нимесулид.

Objective. To study the anti-inflammatory activity and some toxicological indicators of the new derivative of pyrazole-3-carboxamide SSP.

Materials and methods. To assess the biological activity of the compound, its anti-inflammatory effect was studied in the model of acute inflammatory edema caused by sub-plantar injection of carrageenan solution into a rat's hind leg. The duration effect was assessed by the intensity of suppression of the inflammatory response in relation to the control level. In order to study the safety of the substance, the local irritant effect was determined when applied cutaneously in the experiments on rats. The severity of the irritant effect was assessed by the erythema degree, the amount of edema and the increase in local skin temperature. In addition, acute toxicity of the substance under study was determined. The test compound and reference drugs were applied to the skin.

Results. The study of acute toxicity of the compound SSP and the reference drug nystatin when applied cutaneously to rats showed that LD₅₀ of both substances was more than 2500,0 mg/kg. Indicators of the degree of local irritating effect of the drugs demonstrate its absence. At the same time, the studied SSP compound has no anti-inflammatory effect administered either orally or cutaneously.

Conclusions. The data obtained allow us to classify the new silver salt of pyrazol-3-carboxamide SSP as a class 5 non-toxic substance. The studied SSP compound has no local irritant effect and does not demonstrate anti-inflammatory activity in the carrageenan inflammation model.

Keywords. Silver salt of pyrazol-3-carboxamide, acute toxicity, carrageenan inflammation model, local irritant effect, nystatin, nimesulide.

ВВЕДЕНИЕ

Поверхностные микозы, вызываемые представителями дерматофитов, а также дрожжевыми грибами, являются важной проблемой здравоохранения, затрагивающей разные возрастные группы населения [1–4]. Для лечения данной патологии чаще используют препараты местного действия, которые наиболее востребованы на фармацевтическом рынке, на их долю приходится более 90 % продаж всех антимикотиков [5].

В связи с чем поиск новых соединений, обладающих противогрибковой активностью, которые потенциально могут быть использованы для местного лечения микозов, является актуальным направлением фармации. Наличие у вещества дополнительных фармакологических эффектов, таких как противовоспалительная активность, может способствовать ускорению процесса выздоровления при данной патологии.

Важнейшей характеристикой предполагаемой фармацевтической субстанции

является отсутствие негативного влияния на организм, которое отражают такие показатели, как острая токсичность, раздражающее действие.

Цель исследования – изучение противовоспалительной активности и некоторых токсикологических показателей нового производного пиразол-3-карбоксамидов SSP.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осуществляли оценку биологической активности новой серебряной соли пиразол-3-карбоксамидов SSP, проявившей высокую противогрибковую активность в планктонной культуре (pMIC₅₀ 1,0 мг/л, pMIC₉₀ 15,6 мг/л) и биопленке (sMIC₅₀ 11,8 мг/л)¹ [6]. Исследования проводили в экспериментах на животных, полученных из питомника «Андреевка» Московской области. Содержание животных отвечало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 «Правила надлежащей лабораторной практики», а также положениям руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [7]. Проведенные исследования одобрены комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО ПГФА МЗ РФ (протокол № 7 от 20.01.2023).

В качестве эталонных препаратов были использованы мазь для наружного применения «Индометацин» производства ПАО «БИОСИНТЕЗ» (Россия), нимесулид производства ООО «Озон» (Россия) и нистатин производства ПАО «БИОСИНТЕЗ» (Россия).

Определение острой токсичности соединения при накожном нанесении осуществляли согласно руководству Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья чело-

века»². Исследование включало эксперименты на грызунах (крысах). Животных распределяли по группам случайным образом методом рандомизации. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по весу тела ($\pm 10\%$).

Исследуемый препарат в виде суспензии в диметилсульфоксиде и препарат сравнения наносили на кожу в области спины с помощью дозатора в возрастающих дозах по Литчфилду – Уилкоксона. За 24 ч до начала эксперимента в месте нанесения препаратов у животных удалялась шерсть. Контрольным животным на кожу наносили разбавитель, в качестве которого был использован диметилсульфоксид. Дозирование осуществляли по общей массе образца. Для исследования каждой дозы препарата использовались группы по пять животных одного пола. Кроме того, имелись аналогичные по численности группы контрольных животных, которым таким же путем наносили препараты сравнения в объеме, эквивалентном максимальной испытанной дозе препарата.

Наблюдения за животными проводились в течение 14 суток с начала эксперимента. При этом регистрировались летальность, время гибели животных, симптоматика отравления, осуществлялись ежедневное наблюдение общего состояния и поведения, взвешивание, оценка потребления корма и воды. Погибшие животные подвергались вскрытию и макроскопическому исследованию. Через 14 суток все пережившие интоксикацию животные были подвергнуты эвтаназии в CO₂-камере и вскрыты. Были проведены макроскопическое описание и определение массовых коэффициентов внутренних органов, гистологические исследования.

¹ Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Новикова В.В., Махмудов Р.Р. Патент Российской Федерации 2763724 (2021). Бюлл. № 1.

² Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: руководство. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора 2014; 639 (утв. 27.12.2013).

Противовоспалительную активность определяли на нелинейных белых крысах массой 180–250 г, обоего пола, половозрелых – на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1 % водного раствора каррагинина при разных путях введения в организм [7]. Исследуемое соединение в виде суспензии в диметилсульфоксиде в количестве 0,5 мл наносили на кожу стопы крыс первой группы за 1 ч до введения флогенного агента. Второй группе животных исследуемый объект вводили перорально в дозе 50 мг/кг за 1 ч до введения каррагинина.

Контролем служили животные, не получавшие препарата. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически через 3 ч после введения флогенного агента, то есть на пике формирования отека. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции по отношению к контрольному уровню. Если этот показатель был больше 30 %, результат учитывался как положительный.

Местно-раздражающее действие препарата изучали в экспериментах на нелинейных белых крысах массой 180–210 г, обоего пола, половозрелых – при накожном нанесении³. Исследуемое вещество помещали в количестве 0,5 г в виде пасты на предварительно депилированный участок кожи площадью около 6 см². Эти участки кожи прикрывали марлей, прикрепляя с помощью лейкопластыря. Период воздействия продолжался 4 ч, после чего вещество удалялось. Оценку раздражающего действия осуществляли в течение 14 дней. Выраженность раздражающего действия оценивали по степени

эритемы, величине отека (толщине кожной складки в месте аппликации) и увеличению местной температуры кожи. Степень эритемы оценивали с помощью колориметрических линеек С.В. Суворова в баллах. Толщину кожной складки измеряли при помощи толщинометра ТР-1-10 в миллиметрах. Температура кожи измерялась электротермометром. Контролем служили животные, которым таким же образом наносили препарат сравнения.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ Statistica 8.0. Результаты обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка острой токсичности соединения SSP и препарата сравнения нистатина при накожном нанесении крысам показала, что ЛД₅₀ обоих веществ составила более 2500,0 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют, что половых различий в показателях острой токсичности у них не проявляется. Летальных эффектов при нанесении на кожу достичь не удалось. Использование сравниваемых соединений в дозах выше 2500,0 мг/кг практически не представлялось возможным.

Таким образом, по показателям острой токсичности соединение SSP и препарат сравнения нистатин являются практически эквивалентными (эквитоксичными). Клиническая картина интоксикации при их однократном использовании в максимально возможных количествах характеризуется отсутствием признаков токсического действия, изменения общего состояния и поведения животных. Видовых и половых различий в течении интоксикации не отмечено. Клиническая картина интоксикации, вызванной обоими сравниваемыми препаратами, является одинаковой.

³ Марченко Е.Н., Дымова Е.Г., Молодкина Н.Н. [и др.] Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи: (методуказания). МЗ СССР. М. 1980; 23.

Влияние сравниваемых препаратов на массу тела (г) крыс после однократного кожного нанесения, $M \pm m$

Время наблюдения	Экспериментальная группа и пол					
	«Контроль»		«SSP»		«Нистатин»	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Фон	176,9 ± 4,0	175,8 ± 1,9	171,6 ± 3,6	177,0 ± 2,7	173,9 ± 3,4	179,2 ± 3,4
2-й день	179,9 ± 3,3	179,4 ± 3,0	173,3 ± 3,2	172,9 ± 3,1	168,6 ± 3,7	176,1 ± 3,5
7-й день	187,1 ± 4,2	188,2 ± 3,2	189,3 ± 5,4	186,6 ± 3,3	183,6 ± 4,7	187,4 ± 2,8
14-й день	193,9 ± 4,4	199,6 ± 3,6	193,4 ± 5,2	195,5 ± 2,8	191,7 ± 3,4	196,5 ± 2,7

Результаты измерения массы тела животных, переживших интоксикацию при кожном нанесении препаратов в максимальных дозах, представлены в табл. 1.

Динамика массы тела опытных животных во всех группах существенно не отличается от контрольных данных. Статистически значимых отклонений массы тела животных в группах, получавших сравниваемые препараты, не наблюдается.

Все животные, пережившие интоксикацию, а также животные контрольной группы были подвергнуты эвтаназии CO₂-камере в конце исследования. Внешний осмотр крыс, умерщвленных через 14 дней после начала опыта, не выявил каких-либо существенных отличий опытных животных от контрольных. Все крысы нормального телосложения, средней упитанности. Шерстный покров блестящий, опрятного вида, очагов облысения не наблюдается. Выделения из естественных отверстий отсутствуют. Видимые слизистые оболочки бледные, блестящие, гладкие. По данным вскрытия и макроскопического исследования кожное нанесение сравниваемых препаратов в исследуемых дозах крысам обоих полов не вызывает видимых изменений внутренних органов, в том числе эндокринных желез, слизистых желудка и кишечника, а также

головного мозга. В ходе гистологического исследования было установлено, что в материале кожи и мягких тканей лабораторных животных отмечаются фокусы очагового слущивания эпидермиса с кератином, что является следствием механического воздействия в рамках эксперимента. Воспалительно-клеточная инфильтрация в подлежащей дерме в участках слущивания эпидермиса не выявляется во всех исследованных образцах. Единичные периваскулярные мононуклеары дермы являются нормальными неизменными элементами лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей (SALT-структурами). Дистрофических, альтеративных и воспалительных изменений в печени и почках лабораторных животных не выявлено. Очаговые расстройства кровообращения в виде полнокровия капилляров почек, печени – это проявления перераспределения крови в агональном периоде. Полученные данные позволяют отнести соединение SSP к 5-му классу практически нетоксичных веществ (ГОСТ 32419-2022 «Международный стандарт. Классификация опасности химической продукции. Общие требования»).

Результаты исследования противовоспалительной активности соединения представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Противовоспалительная активность серебряной соли пиразол-3-карбоксиамида при кожном нанесении, $M \pm m$

Вещество	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение реакции через 3 ч, %
Суспензия SSP	94,32 ± 7,48, $p = 0,220$, $p' = 0,005$	10,0
Мазь «Индометацин»	13,7 ± 1,7, $p = 0,001$	86,9
Контрольная группа	104,8 ± 12,1	

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости в сравнении с мазью «Индометацин».

Таблица 3

Противовоспалительная активность серебряной соли пиразол-3-карбоксиамида при пероральном введении, $M \pm m$

Вещество	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение реакции через 3 ч, %
SSP	103,1 ± 9,9, $p = 0,845$, $p' = 0,001$	1,65
Нимесулид	39,2 ± 2,9, $p = 0,001$	62,59
Контрольная группа	104,8 ± 12,1	

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости в сравнении с нимесулидом.

Введение флогогенного агента животным вызывает значительное увеличение объема стопы к третьему часу наблюдения, прирост достигает 104,8 %, этот показатель был принят за контрольную величину. Использование такого лекарственного средства, как мазь «Индометацин», которая успешно применяется в практической медицине в качестве противовоспалительного средства, показало, что нарастание каррагенинового отека статистически значимо снижается, по сравнению с контрольными данными, до 13,7 %, то есть торможение воспалительной реакции достигает 86,9 %. Предварительное нанесение на кожу стопы крыс исследуемого вещества вы-

зывает торможение воспалительной реакции, по сравнению с контрольными данными, лишь на 10 %, что не является статистически значимым результатом ($p > 0,05$).

При исследовании активности веществ при их пероральном введении было установлено, что под действием препарата сравнения нимесулида нарастание каррагенинового отека статистически значимо тормозится, по сравнению с контрольными данными. Прирост объема стопы у крыс составляет 39,2 % ($p < 0,001$), то есть торможение реакции достигает 62,59 %. При этом исследуемое соединение SSP не проявляет противовоспалительной активности, нарас-

тание воспалительного отека к третьему часу эксперимента идет с той же интенсивностью, что в контрольных опытах.

В ходе изучения биологической активности соединения SSP особое значение имело исследование местно-раздражающего действия вещества. Его оценивали по степени эритемы, величине отека (толщине кожной складки в месте аппликации) и увеличению местной температуры кожи. Результаты исследования представлены в табл. 4–6.

При накожной аппликации соединения SSP и нистатина не происходит увеличения

толщины кожной складки. Таким образом, установлено, что препараты не вызывают развития отека.

При применении соединения SSP и нистатина температура участков кожи на месте нанесения не повышается. Статистически значимых отличий показателей от контрольных данных (при $p < 0,05$) не отмечено.

Анализ степени эритемы показал, что в целом при использовании как нистатина, так и соединения SSP она оценивается как нулевая, то есть отсутствует.

Таблица 4

Толщина кожной складки у крыс после накожного применения, $M \pm m$

Группа	Толщина кожной складки в области введения препарата, мм				
	Сроки исследования, сут				
	Контроль	1-е	3-е	5-е	14-е
«SSP»	3,3 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,5 ± 0,3	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,2
«Нистатин»	3,4 ± 0,3	3,5 ± 0,3	3,6 ± 0,2	3,6 ± 0,3	3,4 ± 0,3

Таблица 5

Местная температура кожи у крыс после накожного применения, $M \pm m$

Группа	Местная температура, $t^{\circ}\text{C}$				
	Сроки исследования, сут				
	Контроль	1-е	3-е	5-е	14-е
«SSP»	37,6 ± 0,5	37,8 ± 0,5	37,7 ± 0,4	37,7 ± 0,6	37,7 ± 0,4
«Нистатин»	37,5 ± 0,3	37,5 ± 0,4	37,6 ± 0,3	37,8 ± 0,3	37,5 ± 0,3

Таблица 6

Выраженность эритемы кожи у крыс после накожного применения

Группа	Степень эритемы в баллах				
	Сроки исследования, сут				
	Контроль	1-е	3-е	5-е	14-е
«SSP»	0	1	0	0	0
«Нистатин»	0	0	0	0	0

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные позволяют отнести новую серебряную соль пиразол-3-карбоксамида SSP к 5-му классу практически нетоксичных веществ.

2. Соединение SSP не проявляет местно-раздражающего действия.

3. Изучаемая серебряная соль пиразол-3-карбоксамидов не проявляет противовоспалительной активности на модели каррагенинового воспаления.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Новикова В.В., Кучевасова М.В. Эпидемиологические особенности микозов волосистой части головы в Пермском крае. Сибирское медицинское обозрение 2023; 1 (143): 46–51 / Novikova V.V., Kuchevassova M.V. Epidemiologicheskie osobennosti mikozov volosistoj chasti golovy v Permskom krae. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2023; 1 (143): 46–51 (in Russian).

2. Белоусова Т.А., Каиль-Горячкина М.В. Дерматофитии стоп: проблемы коморбидности и персонализированный выбор терапии. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)* 2019; 1: 27–31 / Belousova T.A., Kail'-Goryachkina M.V. Dermatofitii stop: problemy komorbidnosti i personalizirovannyj vybor terapii. *Consilium Medicum. Dermatologiya (Pril.)* 2019; 1: 27–31 (in Russian).

3. Pal M., Dave P., Dave K., Gutama K.P., Thangavelly L., Paula C.R. et al. Etiology, clinical spectrum, epidemiology, new developments in diagnosis and therapeutic management of onychomycosis: an update. *Am. J. Microbiol. Res.* 2023; 11 (1): 19–24.

4. Набиева Д.Д., Абдуллаев М.И. Кожные проявления и клинико-лабораторные особенности у ВИЧ-инфицированных детей.

Original medicine 2023; 1: 77–84 / Nabieva D.D., Abdullaev M.I. Kozhnye proyavleniya i kliniko-laboratornye osobennosti u VICH-inficirovannyh detej. *Original medicine* 2023; 1: 77–84 (in Russian).

5. Егорова Е.А., Шейхмамбетова Л.Р., Бекирова Э.Ю. Маркетинговый анализ ассортимента противогрибковых препаратов для местного применения на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Современная организация лекарственного обеспечения 2021; 8 (1): 7–13 / Egorova E.A., Shejhmambetova L.R., Bekirova E.Yu. Marketingovyy analiz assortimenta protivogribkovyh preparatov dlya mestnogo primeneniya na farmaceuticheskom rynke Rossijskoj Federacii. *Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya* 2021; 8 (1): 7–13 (in Russian).

6. Новикова В.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л. Противогрибковая активность серебряных солей пирроло[3,4-с] пиразол-3-онов и пиразол-3-карбоксамидов, содержащих сульфамидную группу. Химико-фармацевтический журнал 2023; 57 (8): 41–45 / Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gejn V.L. Protivogribkovaya aktivnost' serebryanyh solej pirrolo[3,4-s] pirazol-3-onov i pirazol-3-karboksamidov, sodержashchih sulfamidnyu gruppu. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal* 2023; 57 (8): 41–45 (in Russian).

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2012; 944 / Guidelines for conducting pre-clinical studies of medicinal products. Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2012; 944 (in Russian).

8. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркологию 2007; 3–4: 2090–2120 / Prozorovskiy V.B. Statistical processing of the results of pharmacological studies. *Psikhofar-*

makologiya i biologicheskaya narkologiya 2007; 3–4: 2090–2120 (in Russian).

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО ПГФА, тема № 720000Ф.99.1.БН62АБ05000, 2024 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 08.07.2024

Одобрена: 25.08.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Изучение противовоспалительной активности и показателей острой токсичности новой серебряной соли пиразол-3-карбоксамиды / И.П. Рудакова, В.В. Новикова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 138–146. DOI: 10.17816/pmj415138-146

Please cite this article in English as: Rudakova I.P., Novikova V.V., Bobrovskaya O.V., Gein V.L. Study of anti-inflammatory activity and acute toxicity indicators of new silver salt of pyrazole-3-carboxamide. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 138-146. DOI: 10.17816/pmj415138-146