



Изучение анальгетического потенциала 5-арил-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов на модели поведенческой ноцицепции

О. О. Сенокосова¹ , Д. Г. Дианова² , В. Д. Бояршинов³ , В. Л. Гейн¹ , О. В. Долгих²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»). 614045, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России). 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

✉ **Контактное лицо:** Сенокосова Ольга Олеговна. **E-mail:** ya.zhigalova2017@yandex.ru

Резюме

Введение. Высокая распространенность болевых синдромов среди населения актуализирует поиск высокоэффективных болеутоляющих средств с приемлемым профилем безопасности. Производные 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, проявляя различные виды фармакологической активности, являются достаточно перспективными соединениями для создания на их основе новых, передовых лекарственных препаратов с выраженным анальгетическим действием.

Цель. Изучить в тесте «Горячая пластина» степень выраженности анальгетического потенциала ранее неизвестных 5-арил-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использованы вновь синтезированные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положении 1 изобутильный заместитель (I–VI). Оценка эффективности анальгетического действия 6 соединений-аналогов осуществлена *in vivo* на модели поведенческой ноцицепции.

Результаты и обсуждение. Фармакологический скрининг показал, что ранее синтезированные авторами новые соединения при пероральном поступлении в тестах ноцицепции термического генеза обладают анальгетическим потенциалом. Установлено, что наиболее выраженное анальгетическое действие характерно для соединения VI. По результатам эксперимента выявлены отдельные закономерности «структура – анальгетическая активность». Следовательно, впервые полученные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положении 1 изобутильный заместитель, обладают анальгетическим потенциалом (I, III, V, VI).

Заключение. На модели поведенческой ноцицепции выполнено тестирование полученных 5-арил-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (серия из 6 соединений-аналогов), изучена взаимосвязь между химической структурой веществ и их активностью, идентифицирован основной кандидат со значительным анальгетическим потенциалом для дальнейшего изучения (лабораторный образец с шифром VI).

Ключевые слова: фармакологический скрининг, ряд ранее неизвестных замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионон, тест «Горячая пластина», анальгетический потенциал, циклооксигеназа, простагландины

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

Вклад авторов. О. О. Сенокосова, В. Л. Гейн синтезировали соединения. О. О. Сенокосова, Д. Г. Дианова, В. Д. Бояршинов выполнили фармакологический скрининг. Д. Г. Дианова, О. В. Долгих участвовали в разработке концепции исследования и написании рукописи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Соответствие принципам этики. Исследования проведены с разрешения этического комитета Пермской государственной фармацевтической академии (протокол № 8 от 25.03.2024).

© Сенокосова О. О., Дианова Д. Г., Бояршинов В. Д., Гейн В. Л., Долгих О. В., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Senokosova O. O., Dianova D. G., Boyarshinov V. D., Gein V. L., Dolgikh O. V., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Для цитирования: Сенокосова О. О., Дианова Д. Г., Бояршинов В. Д., Гейн В. Л., Долгих О. В. Изучение анальгетического потенциала 5-арил-4-аройл-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов на модели поведенческой ноцицепции. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3):30–37. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2288>

Поступила в редакцию: 11.02.2026

Поступила после рецензирования: 05.06.2026

Принята к публикации: 31.07.2026

Study of the analgesic potential of 5-aryl-4-aroyle-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones in a behavioral nociception model

Olga O. Senokosova¹ , Dina G. Dianova² , Vitaly D. Boyarshinov³ ,
Vladimir L. Gein¹ , Oleg V. Dolgikh² 

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE PSPA MOH Russia). 2, Poleyaya str., Perm, Perm Krai, 614990, Russia

² Federal Budget Scientific Institution «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies». 82, Monastyrskaya str., Perm, Perm Krai, 614045, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 26, Petropavlovskaya str., Perm, Perm Krai, 614990, Russia

✉ **Corresponding author:** Olga O. Senokosova. **E-mail:** ya.zhigalova2017@yandex.ru

Abstract

Introduction. The high prevalence of pain syndromes among the global population highlights the need for searching for highly potent analgesic agents with a favorable safety profile. 3-Hydroxy-3-pyrrolin-2-one derivatives exhibit diverse pharmacological activities and represent promising compounds for the development of novel analgesic drug candidates with pronounced efficacy.

Aim. To study the degree of analgesic potential of previously unknown 5-aryl-4-aroyle-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones in a hot plate test.

Materials and methods. Newly synthesized 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones containing an isobutyl substituent at position 1 (I–VI) were the objects of the study. The analgesic efficacy of 6 analog compounds was assessed *in vivo* using a behavioral nociception model.

Results and discussion. Pharmacological screening demonstrated that the new compounds previously synthesized by the authors exhibited analgesic potential following oral administration in thermal nociception tests. Compound VI demonstrated the most pronounced analgesic activity. Structure–activity relationship (SAR) analysis revealed distinct patterns correlating molecular features with analgesic efficacy. These findings indicate that the newly synthesized 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones bearing an isobutyl substituent at position 1 exhibit significant analgesic potential (compounds I, III, V, VI).

Conclusion. The obtained 5-aryl-4-aroyle-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones (a series of 6 analog compounds) were tested on a model of behavioral nociception, the relationship between the chemical structure of the substances and their activity was studied, and the main candidate with significant analgesic potential was identified for further study (laboratory sample with code VI).

Keywords: pharmacological screening, a series of previously unknown substituted tetrahydropyrrole-2,3-diones, hot plate test, analgesic potential, cyclooxygenase, prostaglandins

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

Contribution of the authors. Olga O. Senokosova, Vladimir L. Gein synthesized the compounds. Olga O. Senokosova, Dina G. Dianova, Vitaly D. Boyarshinov performed pharmacological screening. Dina G. Dianova, Oleg V. Dolgikh participated in developing the study concept and writing the manuscript. All authors participated in the discussion of the results.

Compliance with the principles of ethics. The study was conducted with the permission of the Ethics Committee of the Perm State Pharmaceutical Academy (Protocol No. 8 dated 25.03.2024).

For citation: Senokosova O. O., Dianova D. G., Boyarshinov V. D., Gein V. L., Dolgikh O. V. Study of the analgesic potential of 5-aryl-4-aroyle-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones in a behavioral nociception model. *Drug development & registration*. 2026;15(3):30–37. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2288>

Received: 11.02.2026

Revised: 05.06.2026

Accepted: 31.07.2026

ВВЕДЕНИЕ

Согласно результатам крупномасштабного исследования показано, что среднестатистический показатель общей распространенности неуточненной боли среди взрослого населения в мире соответствует 27,5 % [1], а по сведениям других авторов – 50,3 % [2]. Так, в Европе до 48 % взрослого населения страдает хроническим болевым синдромом [3], а в России – около 43 % взрослого населения [1]. Боль – это дискомфорт, мучительное, неприятное чувство, которое сопровождается физическими и эмоциональными страданиями в результате повреждения органов [2, 3]. Боль рассматривается как эффективная реакция, необходимая для сохранения целостности тканей организма при повреждении. Однако в ряде случаев вследствие центральной сенсibilизации или воспалительного процесса острая боль, трансформируясь в хронический процесс, приобретает статус самостоятельного заболевания – хронического болевого синдрома. Опиоидные анальгетики достаточно часто и успешно используются при фармакотерапии острой и хронической боли средней или высокой интенсивности. Однако, являясь клинически эффективными, данные лекарственные препараты (ЛП) имеют значительный спектр нежелательных побочных реакций (НПР), что ограничивает их использование. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко назначаются для контроля умеренной и слабой боли, при этом на фоне данных ЛП развиваются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отмечаются поражения печени и почек, вследствие чего лимитируется их применение [6]. НПВС, ингибируя циклооксигеназу (COX), предотвращают метаболизм арахидоновой кислоты (ARA). Для купирования боли различной этиологии и интенсивности довольно часто применяют неопиоидный анальгетик метамизол натрия. Сложный механизм анальгетического эффекта ЛП остается до конца неясным и, возможно, обусловлен COX-2- и COX-3-зависимым действием на уровне задних рогов спинного мозга, влиянием на каннабиоидную и опиоидергическую системы. Препарат имеет приемлемый профиль безопасности, а гепатотоксичность, поражение слизистой оболочки ЖКТ и агранулоцитоз, согласно последним исследованиям, наблюдаются намного реже относительно типичных НПВС [5]. Поиск и создание лекарственных средств с высокой анальгетической эффективностью и наименьшим количеством НПР является приоритетной задачей на современном этапе развития биомедицины.

Значительный диапазон фармакологических свойств производных пирролидина является основой разработки новых перспективных соединений, содержащих данный каркас. В доступной литературе представлены результаты исследований, указывающие на различные фармакологические эффекты соединений, в том числе противовоспалительный [4, 6],

анальгетический [4, 7], противосудорожный и антиноцицептивный [8, 9], противоопухолевый, антибактериальный, противовирусный, противотуберкулезный и др. [10]. Вещества на основе замещенных пирролидин-2,3-дионов проявляют различные виды биологической активности, между тем их большая часть демонстрирует именно потенциальное анальгетическое действие [10]. Очевидно, сегодня органический синтез новых соединений ряда замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов, обладающих потенциальной анальгетической активностью с верификацией в моделях *in vivo*, является важным аспектом для практической биомедицины.

Цель работы – изучить в тесте «Горячая пластина» степень выраженности анальгетического потенциала ранее неизвестных 5-арил-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная химическая часть

Ранее авторами синтезированы и описаны неизвестные 1,4,5-тризамещенные пирролидин-2,3-дионы (I–VI) [11]. Новые лабораторные образцы получены путем трехкомпонентной реакции при комнатной температуре, где в качестве растворителя использован диоксан.

Экспериментальная фармакологическая часть

Нелинейные лабораторные мыши ($n = 50$) массой 23–38 г случайным образом были распределены на следующие группы: контрольную (без фармакокоррекции, $n = 10$), сравнения (предварительное введение препарата сравнения метамизола натрия, $n = 10$) и 6 опытных (предварительное введение лабораторных образцов, эффект каждого оценивали на 5 животных). Лабораторные животные находились в строго контролируемых условиях (рацион, доступ к воде). Исследования выполнены с разрешения этического комитета Пермской государственной фармацевтической академии (протокол № 8 от 25.03.2024). Анальгетическую активность изучали в тесте «Горячая пластина». Термическое раздражение моделировали помещением животного на металлическую пластинку, нагретую до 52 °C [12]. Соединения I–VI в дозе 50 мг/кг и метамизол натрия (Баралгин® М, таблетки по 500 мг, Sanofi India Limited, Индия, серия 4P2385A, годен до 06.2028) в дозе 93 мг/кг [13] вводили внутривенно за 60 мин до помещения животного на горячую пластину. Латентный период, фиксируемый в секундах, устанавливался как время между помещением животного на горячую пластину и моментом начала облизывания одной из задних лап для каждого животного. Данная поведенческая реакция животного на ноцицептивное воздействие служит валидным показателем наличия фармакологической активности [12].

Стандартный пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) использован для выполнения статистического анализа первичной информации. Критерий Манна–Уитни использован для сравнения количественных данных эксперимента, для которых рассчитана медиана (Me), нижний квартиль (Q_1) и верхний квартиль (Q_3). Статистически значимыми результаты сравнения принимались при $p < 0,005$. Вычислительные процедуры выполнялись с использованием языка программирования Python (версия 3.9). Для обработки химических структур использовалась библиотека RDKit (версия 2022.09.5). Структуры соединений представляли в виде SMILES-нотаций, на основе которых генерировали 2D-молекулы. Для каждого соединения генерировались множественные конформеры с последующей минимизацией энергии. Для каждого соединения рассчитывались следующие группы дескрипторов: молекулярная масса (MW), коэффициент липофильности (Log P), топологическая площадь полярной поверхности (TPSA), количество доноров (HBD) и акцепторов (HBA) водородных связей, количество вращающихся связей, количество ароматических циклов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам выполненного эксперимента выявлено, что на фоне предварительного введения лабораторным животным препарата сравнения (метамизол натрия) статистически значимо ($p < 0,05$) повышалось в 1,4 раза латентное время оборонительного рефлекса относительно контрольного диапазона (таблица 1). Обнаружено, что у грызунов, которым до помещения на горячую пластину предварительно введены соединения I, III и V, достоверно ($p < 0,05$) увеличено в среднем в 1,8 раза время латентного периода по сравнению со значениями, полученными в группе контроля. У животных на фоне предшествующего

внутрижелудочного введения вещества VI выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение восприятия поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в 2,3 раза относительно контрольных величин и в 1,5 раза относительно результатов, полученных в группе сравнения. Лабораторные образцы с шифром II, IV не имели статистически достоверных отличий от контрольного диапазона.

Сравнительная характеристика соединений I и II с одинаковым незамещенным арильным циклом при C_5 показала, что введение электроноакцепторного заместителя ($-\text{Cl}$) в паразоложение арильного цикла при C_4 повышает активность по сравнению с электронодонорным ($-\text{CH}_3$) (таблица 2). Важно выделить, что наличие сильного электронодонора ($-\text{OCH}_3$) в арильный цикл при C_5 компенсирует отсутствие электроноакцептора в арильном цикле при C_4 . Присутствие метоксигрупп в ароматическом кольце при C_5 увеличивает анальгетический потенциал. Отмечено, что замена одной группы $-\text{OCH}_3$ на $-\text{OH}$ в соединении IV привела к угнетению активности. Комбинация электроноакцептора ($-\text{Cl}$) в арильном кольце при C_4 и электронодонора ($-\text{OCH}_3$) в арильном кольце при C_5 создает синергический электронный эффект заместителей, что характерно для самого активного соединения VI. По результатам данного исследования прослеживается положительная связь между липофильностью и активностью у соединений. Так, лабораторные образцы II и IV обладают низкими показателями липофильности (4,23 и 3,94 соответственно) и минимальным анальгетическим действием. Наибольшая величина показателя липофильности отмечена у соединения VI, демонстрирующего выраженную активность. Необходимо отметить, что уменьшение числа заместителей доноров Н-связей приводит к увеличению анальгетического потенциала. Представленные данные позволяют предположить, что рост активности меж-

Таблица 1. Результаты анальгетической активности, полученные в тесте «Горячая пластина», Me (Q_1 ; Q_3)

Table 1. The results of analgesic activity obtained in the hot plate test, Me (Q_1 ; Q_3)

Соединение Compound	Длительность латентного периода, с Latency period duration, s	p	
		Контроль Control	Препарат сравнения Comparator drug
I	20,00 (17,00; 25,00)	$p < 0,05$	$p > 0,05$
II	18,00 (16,00; 19,00)	$p > 0,05$	$p > 0,05$
III	20,50 (16,50; 23,00)	$p < 0,05$	$p > 0,05$
IV	19,00 (14,00; 22,00)	$p > 0,05$	$p > 0,05$
V	21,20 (16,50; 26,00)	$p < 0,05$	$p > 0,05$
VI	26,00 (22,50; 27,50)	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Баралгин® М Baralgin® M	16,00 (14,00; 18,00)	$p > 0,05$	–
Контрольные значения Control values	11,50 (10,00; 16,50)	–	–

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

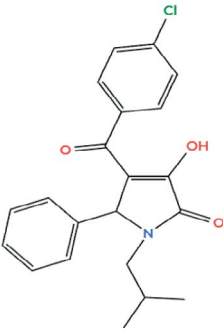
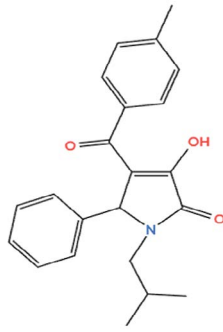
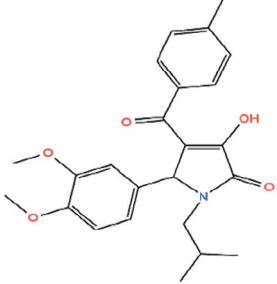
ду соединениями V и VI обусловлен не только электронными эффектами, но и уменьшением HBD. Топологическая площадь полярной поверхности для новых 5-арил-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов идентифицирована в диапазоне 57,6–87,1 Å². Вероятно, что повышение значений данного показателя способствует угнетению активности, так как для лабораторного образца IV с низким анальгетическим потенциалом TPSA составляет 87,1 Å². Возможно, оптимальный диапазон TPSA для анализируемых соединений соответствует 60–78 Å². Оценка полученных данных позволяет предположить, что соединения с большей молекулярной массой имеют

более высокий анальгетический потенциал. Между тем нарастание активности у соединения может являться следствием добавления заместителей, а не прямой зависимости. Очевидно, доступный объем информации об анальгетической активности ряда замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов, представленный в научной литературе за последние десятилетия, и результаты собственных исследований во многом согласуются.

Гетероциклические азотсодержащие соединения на основе пирролидинового кольца, полученные в результате химического синтеза, обладают уникальными структурами и, соответственно, характеризуются

Таблица 2. Новые 5-арил-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, обладающие потенциальной анальгетической активностью

Table 2. New 5-aryl-4-aroyl-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones with potential analgesic activity

№	Химическая структура Chemical structure	MW	Log P	TPSA	HBD	HBA	Увеличение латентного времени, % Increase in latency time, %
I		369,84	4,57	57,61	1	3	73
II		349,43	4,23	57,61	1	3	56
III		409,48	4,24	76,07	1	5	78

Окончание таблицы 2

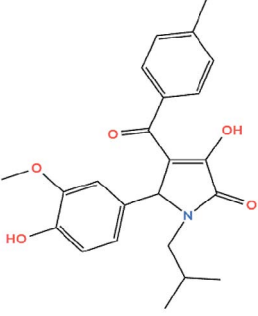
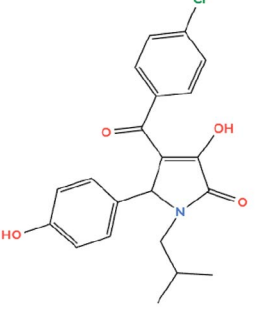
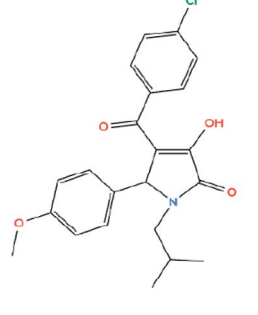
№	Химическая структура Chemical structure	MW	Log P	TPSA	HBD	HBA	Увеличение латентного времени, % Increase in latency time, %
IV		395,45	3,94	87,07	2	5	65
V		385,84	4,27	77,84	2	4	84
VI		399,87	4,58	66,84	1	4	126

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

ся анальгетической активностью различной интенсивности центрального и/или периферического генеза. Сегодня активно обсуждается информация о болеутоляющем эффекте производных 3-пирролин-2-онов, однако механизм развития их анальгетической активности до конца не раскрыт. Полагают, что замещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы реализуют свою анальгетическую активность не только за счет ингибирования образования PGE, но и посредством множества других механизмов. Вероятно, замещенные 3-пирролин-2-оны, обладая потенциальным централь-

ным и/или периферическим действием, создают условия для обеспечения синергизма их анальгетических свойств. По предварительным результатам соединения способны нарушать метаболизм ARA, модулировать опиоидную, эндоканнабиноидную системы, изменять активность TRPV1-ионных каналов [10]. Показано, что важнейшим участником формирования болевой реакции является трансмисмиттер воспаления PGE₂, который, воздействуя на нейроны, вызывает сенситизацию ноцицепторов. Так, экспериментально доказано, что PGE₂, опосредуя длительную стимуляцию

рецепторов и термическую сенсibilизацию ноцицепторов, способствует формированию хронической воспалительной боли и значительной чувствительности к повышенной температуре. Следует обратить внимание: ранее авторами при моделировании каррагинининдуцированного отека лапы крысы идентифицированы соединения (I, III, V, VI) с противовоспалительным потенциалом, что имеет существенное значение при реализации анальгетического эффекта [6]. Так, лабораторный образец с шифром VI проявил максимально выраженный эффект относительно других соединений, а именно статистически значимо ($p < 0.05$) в 1,8 раза уменьшил признаки воспаления по сравнению с контрольными значениями, что предполагает наличие у соединений угнетающего влияния на COX-2. Вероятно, механизм потенциального анальгетического действия гетероциклических соединений и их производных является многофакторным, требует дальнейшего изучения и подтверждения. Предположительно, изученные лабораторные образцы проявляют потенциальное анальгетическое действие на центральном уровне. Однако для идентификации точного механизма действия перспективных кандидатов необходимы дальнейшие углубленные фармакологические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Направленный химический синтез и разработка терапевтически эффективных ЛП на основе замещенных пирролидин-2,3-дионов с потенциальным анальгетическим действием позволяет повысить качество фармакотерапии заболеваний и состояний, которые сопровождаются болевыми синдромами. Полученные данные позволяют предлагать 5-арил-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны в качестве перспективных кандидатов для дальнейшего более глубокого исследования. По силе анальгетической активности в проведенном тесте (помещение на горячую пластину) соединение VI является лидером среди исследуемых образцов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чурюканов М. В., Давыдов О. С., Кукушкин М. Л., Яхно Н. Н. Распространенность хронической боли у взрослого населения Российской Федерации: результаты всероссийского эпидемиологического исследования. *Российский журнал боли*. 2025;23(2):54–62. <https://doi.org/10.17116/pain20252302154>
2. Zimmer Z., Fraser K., Grol-Prokopczyk H., Zajacova A. A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors. *Pain*. 2022;163(9):1740–1750. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002557>
3. Rometsch C., Martin A., Junne F., Cosci F. Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain*. 2025;166(4):719–731. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003406>

4. Sadiq A., Khan M. A., Zafar R., Ullah F., Ahmad S., Ayaz M. Synthesis and anti-inflammatory and analgesic potentials of ethyl 2-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)-2-methylpropanoate. *Pharmaceuticals*. 2024;17(11):1522. <https://doi.org/10.3390/ph17111522>
5. Stromer W., Fontanilla P., Cywińska-Durczak B. Safety of metamizole superior to comparable OTC analgesics. *Evidence-Based Medicine*. 2025;5:250017. <https://doi.org/10.52778/efsm.25.0017>
6. Гейн В. Л., Дианова Д. Г., Сенокосова О. О., Булдакова Е. А., Рудакова И. П., Новикова В. В. Изучение противовоспалительной, анальгетической активности и острой токсичности 5-арил-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2025;59(5):19–22. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2025-59-5-19-22>
7. Rapacz A., Kamiński K., Obniska J., Koczurkiewicz P., Pękala E., Filipek B. Analgesic, antiallodynic, and anticonvulsant activity of novel hybrid molecules derived from N-benzyl-2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propanamide and 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butanamide in animal models of pain and epilepsy. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2017;390(6):567–579. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1358-3>
8. Rapacz A., Rybka S., Obniska J., Sałat K., Powroźnik B., Pękala E., Filipek B. Evaluation of anticonvulsant and antinociceptive properties of new N-Mannich bases derived from pyrrolidine-2,5-dione and 3-methylpyrrolidine-2,5-dione. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2016;389:339–348. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1194-2>
9. Rapacz A., Jakubiec M., Abram M., Jasiński J., Chrzan K., Góra M., Dziubina A., Wójcik-Pszczola K., Koczurkiewicz-Adamczyk P., Ciepiela K., Pękala E., Obniska J., Kamiński K. Discovery of new 3-(benzo[b]thiophen-2-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives as potent antiepileptic and antinociceptive agents—in vitro and in vivo evaluation. *Pharmaceuticals*. 2024;17(11):1532. <https://doi.org/10.3390/ph17111532>
10. Wójcicka A., Redzicka A. An overview of the biological activity of pyrrolo[3,4-c]pyridine derivatives. *Pharmaceuticals*. 2021;14(4):354. <https://doi.org/10.3390/ph14040354>
11. Гейн В. Л., Дианова Д. Г., Сенокосова О. О., Носова Н. В., Булдакова Е. А., Мокрушин И. Г. Трехкомпонентный синтез 5-арил(гетарил)-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. *Журнал общей химии*. 2024;94(3):342–349. <https://doi.org/10.31857/S0044460X24030039>
12. Бунятян Н. Д., Васильев А. Н., Верстакова О. Л., Журавлева М. В., Лепяхин В. К., Коробов Н. В., Меркулов В. А., Орехов С. Н., Сакаева И. В., Утешев Д. Б., Яворский А. Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
13. Колла В. Э., Сыропятова Б. Я. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных. М: Медицина; 1998. 263 с.

REFERENCES

1. Churyukanov M. V., Davydov O. S., Kukushkin M. L., Yakhno N. N. Prevalence of chronic pain in adult population of the Russian Federation: an all-Russian epidemiological study. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(2):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20252302154>

2. Zimmer Z., Fraser K., Grol-Prokopczyk H., Zajacova A. A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors. *Pain*. 2022;163(9):1740–1750. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002557>
3. Rometsch C., Martin A., Junne F., Cosci F. Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain*. 2025;166(4):719–731. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003406>
4. Sadiq A., Khan M. A., Zafar R., Ullah F., Ahmad S., Ayaz M. Synthesis and anti-inflammatory and analgesic potentials of ethyl 2-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)-2-methylpropanoate. *Pharmaceuticals*. 2024;17(11):1522. <https://doi.org/10.3390/ph17111522>
5. Stromer W., Fontanilla P., Cywińska-Durczak B. Safety of metamizole superior to comparable OTC analgesics. *Evidence-Based Medicine*. 2025;5:250017. <https://doi.org/10.52778/efsm.25.0017>
6. Gein V. L., Dianova D. G., Senokosova O. O., Buldakova E. A., Rudakova I. P., Novikova V. V. Study of anti-inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of 5-aryl-4-aroyle-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2025;59(5):19–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2025-59-5-19-22>
7. Rapacz A., Kamiński K., Obniska J., Koczurkiewicz P., Pękała E., Filipek B. Analgesic, antiallodynic, and anticonvulsant activity of novel hybrid molecules derived from N-benzyl-2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propanamide and 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butanamide in animal models of pain and epilepsy. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2017;390(6):567–579. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1358-3>
8. Rapacz A., Rybka S., Obniska J., Sałat K., Powroźnik B., Pękała E., Filipek B. Evaluation of anticonvulsant and antinociceptive properties of new N-Mannich bases derived from pyrrolidine-2,5-dione and 3-methylpyrrolidine-2,5-dione. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2016;389:339–348. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1194-2>
9. Rapacz A., Jakubiec M., Abram M., Jasiński J., Chrzan K., Góra M., Dziubina A., Wójcik-Pszczola K., Koczurkiewicz-Adamczyk P., Ciepiela K., Pękała E., Obniska J., Kamiński K. Discovery of new 3-(benzo[b]thiophen-2-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives as potent antiseizure and antinociceptive agents—in vitro and in vivo evaluation. *Pharmaceuticals*. 2024;17(11):1532. <https://doi.org/10.3390/ph17111532>
10. Wójcicka A., Redzicka A. An overview of the biological activity of pyrrolo[3,4-c]pyridine derivatives. *Pharmaceuticals*. 2021;14(4):354. <https://doi.org/10.3390/ph14040354>
11. Gein V. L., Dianova D. G., Senokosova O. O., Nosova N. V., Buldakova E. A., Mokrushin I. G. Three-component synthesis of 5-aryl(hetaryl)-4-aroyle-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones. *Russian Journal of General Chemistry*. 2024;94(3):342–349. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0044460X24030039>
12. Bunyatyan N. D., Vasilyev A. N., Verstakova O. L., Zhuravleva M. V., Lepakhin V. K., Korobov N. V., Merkulov V. A., Orekhov S. N., Sakaeva I. V., Uteshev D. B., Yavorsky A. N., editors. Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicines. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)
13. Kolla V. E., Syropyatov B. Ya. Doses of drugs and chemical compounds for laboratory animals. Moscow: Meditsina; 1998. 263 p. (In Russ.)