

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Статья поступила в редакцию: 21.05.2026

Статья принята к публикации: 26.05.2026

Статья опубликована: 07.08.2026

УДК 615.276:547.831/.857:616-092.9

Противовоспалительная активность соединения 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида и его влияние на динамику цитокинов в экспериментальной модели воспаления

Азаматов Азизбек Азамат угли
PhD

ст. науч. сотр. отдела Фармакологии и токсикологии Институт химии растительных веществ Академия наук Республики Узбекистан
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Мискинова Фазилят Худаёровна
ассистент кафедры физиологии и патологической физиологии
Ургенчского филиала Ташкентского медицинского университета
Республика Узбекистан, г. Ургенч

Ахмаджонов Камронбек Козимжон угли
специалист I категории Лаборатории фармако-токсикологических исследований
Государственного учреждения Центра безопасности фармацевтической продукции
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Эргашова Мукарамой Журабаевна
д-р биол. наук, проф.
заведующая лабораторией фармако-токсикологических исследований Государственное учреждение Центр безопасности фармацевтической продукции
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Курбонов Улугбек Абдурахмонович
преподаватель
Каршинский государственный университет
Республика Узбекистан, г. Карши

Журакулов Шерзод Нияткабулович
д-р хим. наук (DSc), ст. науч. сотр., Институт химии растительных веществ Академия наук Республики Узбекистан
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Ботиров Рузали Анварович
д-р техн. наук
главный специалист Академия наук Республики Узбекистан
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: botiroovr@mail.ru

Anti-inflammatory activity of 2-chloro-3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-8-methylquinoline hydrochloride and its effect on cytokine dynamics in an experimental inflammation model

Azamatov Azizbek

PhD, senior researcher

at the Department of pharmacology and toxicology

of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan

Republic of Uzbekistan, Tashkent

Miskinova Fazilat

Assistant of the Department of Physiology and Pathological Physiology

Urgench Branch of the Tashkent Medical University

Republic of Uzbekistan, Urgench

Akhmadjonov Kamronbek

I category specialist

Pharmacotoxicological Research Laboratory

State Institution Center for Pharmaceutical Product Safety

Republic of Uzbekistan, Tashkent

Kurbanov Ulugbek

Lecturer at Karshi State University

Republic of Uzbekistan, Karshi

Zhurakulov Sherzod

Doctor of Chemical Sciences (DSc)

Senior Researcher of the Institute of chemistry

of plant substances of the Academy of sciences

of the Republic of Uzbekistan

Republic of Uzbekistan, Tashkent

Ergashova Mukaramoy

Doctor of Biological Sciences, Professor

Head of the Laboratory of Pharmacological and Toxicological Research

State Institution Center for Pharmaceutical Product Safety

Republic of Uzbekistan, Tashkent

Botirov Ruzali

Doctor of Technical Sciences

Chief Specialist at the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

Republic of Uzbekistan, Tashkent

Данные научные исследования выполнены в рамках бюджетного проекта Института.

Аннотация

В данной научной статье экспериментально оценена противовоспалительная активность соединения 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида и его влияние на уровень цитокинов в сыворотке крови на модели острого воспаления, индуцированного формалином. Исследования проводились на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 180–200 г. Воспалительная реакция вызывалась субплантарным введением 2,5 % раствора формалина. Исследуемое соединение

Библиографическое описание: Противовоспалительная активность соединения 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида и его влияние на динамику цитокинов в экспериментальной модели воспаления // Universum: химия и биология : электрон. научн. журн. Азаматов А.А.У. [и др.]. 2026. 8(146). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/22883>

вводили внутривенно в дозах 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0 мг/кг, в качестве референс-препарата использовали диклофенак натрия. Степень воспаления оценивали по изменению объема лапы с помощью плетизмометра. Кроме того, содержание цитокинов IL-4, IL-6 и TNF- α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты экспериментов показали, что исследуемое соединение проявляет дозозависимую противовоспалительную активность. Наивысшая фармакологическая эффективность зарегистрирована в дозе 1,0 мг/кг, при этом противовоспалительная активность составила 73,8 %, что превысила показатель референс-препарата. Наряду с этим установлено, что соединение значительно снижает уровень IL-6 и TNF- α в сыворотке крови, ослабляя активность противовоспалительных медиаторов. Это подтверждает, что 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид обладает высоким противовоспалительным потенциалом.

Abstract

This scientific study experimentally evaluated the anti-inflammatory activity of the compound 2-chloro-3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-8-methylquinoline hydrochloride and its effect on serum cytokine levels in a formalin-induced acute inflammation model. The experiments were conducted on outbred white male rats weighing 180–200 g. The inflammatory reaction was induced by subplantar injection of a 2.5 % formalin solution. The test compound was administered intragastrically at doses of 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, and 10.0 mg/kg, with diclofenac sodium used as the reference drug. The degree of inflammation was assessed based on changes in paw volume using a plethysmometer. In addition, the serum levels of the cytokines IL-4, IL-6, and TNF- α were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

The experimental results demonstrated that the investigated compound exhibits dose-dependent anti-inflammatory activity. The highest pharmacological efficacy was recorded at a dose of 1.0 mg/kg, with anti-inflammatory activity reaching 73.8 %, which exceeded the result of the reference drug. Furthermore, the compound was found to significantly reduce serum IL-6 and TNF- α levels, thereby attenuating the activity of pro-inflammatory mediators. This confirms that 2-chloro-3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-8-methylquinoline hydrochloride possesses a high anti-inflammatory potential.

Ключевые слова: 2-хлор-3-(6, 7-диметокси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизо-хинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид, воспаление, формалиновая модель, цитокины, IL-4, IL-6, TNF- α , диклофенак натрия.

Keywords: 2-chloro-3-(6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-8-methylquinoline hydrochloride, inflammation, formalin model, cytokines, IL-4, IL-6, TNF- α , diclofenac sodium.

Введение

Воспаление представляет собой сложную защитную реакцию организма, формирующуюся в ответ на различные повреждающие факторы, и занимает важное место в патогенезе многих хронических и дегенеративных заболеваний. В последние годы

возрастает интерес к изучению молекулярных механизмов воспалительного процесса. Это связано с выявлением того факта, что избыточная продукция интерлейкинов, фактора некроза опухоли и других противовоспалительных медиаторов является одной из причин развития ревматоидного артрита, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний и метаболического синдрома [1,4]. В связи с этим создание новых фармакологических средств, способных эффективно подавлять активность медиаторов воспаления, является одним из актуальных направлений современной фармакологии.

В клинической практике широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты. Однако их длительное применение ограничивается риском повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, нефротоксичностью, а также развитием нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы [9]. Поэтому поиск новых химических соединений с низкой токсичностью, высокой биологической активностью и способностью влиять на баланс цитокинов приобретает важное научно-практическое значение.

В настоящее время производные хинолина и тетрагидроизохинолина вызывают особый научный интерес в качестве биологически активных гетероциклических соединений. Согласно литературным данным, соединения данного класса обладают противовоспалительными, антиоксидантными, анальгетическими и нейропротекторными свойствами, а отдельные их представители проявляют фармакологическую активность за счёт подавления биосинтеза медиаторов воспаления [7,6]. В особенности, метоксигруппы и ароматические фрагменты в составе молекулы могут усиливать их взаимодействие с биологическими мембранами и влиять на продукцию цитокинов. С этой точки зрения экспериментальное изучение противовоспалительной активности соединения 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида и его влияния на динамику цитокинов в сыворотке крови имеет актуальное научно-практическое значение.

Цель исследования: Экспериментальное изучение противовоспалительной активности соединения 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида на модели острого воспаления, индуцированного формалином, а также его влияния на динамику цитокинов IL-4, IL-6 и TNF- α в сыворотке крови.

Материалы и методы

С целью оценки противовоспалительной активности соединения 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида и его влияния на уровень цитокинов в сыворотке крови экспериментальные исследования проводились на беспородных белых крысах-самцах массой тела 180–200 г. До начала эксперимента животные в течение 7 дней содержались в условиях вивария и адаптировались к лабораторной среде. В период адаптации, а также в период проведения исследований обеспечивались стандартные биоэкспериментальные требования: температура в помещении поддерживалась на уровне $22 \pm 2^\circ\text{C}$, соблюдался 12/12-часовой режим освещения и темноты. Экспериментальные животные имели свободный доступ к сбалансированному корму и питьевой воде.

Дозы и пути введения тестируемого соединения были выбраны в соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [8, 10]. В процессе исследования строго соблюдались международные принципы биоэтики, все экспериментальные манипуляции выполнялись в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для научных и иных целей» (Страсбург, 1986) и EU Directive 2010/63/EU [2, 3].

Для создания модели острого воспаления под кожу подошвенной области правой задней лапы или области бедра экспериментальных животных вводили 0,05–0,1 мл 2,5 % раствора формалина. Формалин в качестве флогогенного агента вызывал пролиферативную воспалительную реакцию, усиливая высвобождение гистамина, серотонина, простагландинов и других провоспалительных медиаторов в организме [5].

Животные были разделены на группы методом рандомизации. Интактную группу составили здоровые животные. Контрольной группе после индукции воспаления вводили 0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. В референс-группе диклофенак натрия применяли перорально в дозах 8,0 и 10,0 мг/кг. Животным опытной группы соединение 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид вводили внутрижелудочно в дозах 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0 мг/кг. Тестируемое соединение и референс-препарат ввели животным одновременно с применением формалина.

Интенсивность воспалительной реакции оценивали онкометрическим методом с помощью плетизмометра (Ugo Basile, Италия). Объём лапы измеряли до введения формалина и через 180 минут после; разница между полученными показателями принималась в качестве основного критерия степени воспаления.

Кроме того, для оценки иммунологической динамики воспалительного процесса производили забор образцов крови у животных до начала эксперимента и по его окончании. В сыворотке крови определяли содержание интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и анализировали иммунологические показатели. IL-6 и TNF- α рассматривались в качестве противовоспалительных цитокинов, отражающих степень воспаления, в то время как IL-4 оценивался в качестве противовоспалительного и иммунорегуляторного цитокина. Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе Mindray MR-96A (Китай). В ходе анализа использовали набор диагностических реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия). Высокая чувствительность и специфичность применённого метода позволили провести достоверную количественную оценку уровня цитокинов.

Результаты и обсуждение

Результаты проведённых экспериментальных исследований показали, что на модели формалин-индуцированного воспаления соединение 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид проявляет значительную противовоспалительную активность. Наблюдаемое в контрольной группе резкое увеличение объёма лапы подтвердило развитие выраженной воспалительной реакции. Диклофенак натрия, использованный в качестве референс-препарата, во всех дозах достоверно подавлял воспалительный процесс, демонстрируя высокую фармакологическую эффективность.

Соединение 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид также оказывало дозозависимое противовоспалительное действие. В дозах 0,5–1,0 мг/кг наблюдалось значительное проявление фармакологической эффективности. Наивысшая активность зарегистрирована в дозе 1,0 мг/кг — увеличение объёма лапы снизилось до минимального уровня, а противовоспалительная эффективность составила 73,8 %. Данный результат превысил показатель референс-препарата диклофенака натрия в соответствующей дозе, что свидетельствует о соответствующем противовоспалительном потенциале исследуемого соединения.

Вместе с тем, увеличение дозы до 5,0–10,0 мг/кг сопровождалось некоторым снижением противовоспалительной активности. Это обстоятельство может указывать на наличие оптимального терапевтического диапазона для соединения 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида. Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты исследований противовоспалительной активности 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида в сравнении с диклофенаком натрия при формалин-индуцированном воспалении ($M \pm m$, $n=6$)

№	Условия опыта	Введенное средство	Средний объём лапы, мл		Увеличение объёма лапы по сравнению с нормой		Противо-воспалительная активность (в %)
			В норме	После 3 часа введение формалина	мл	%	
1	Контроль (формалин 2,5% 0,1мл)	0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида	1.0±0.6	1.8±1.3	0.80±0.8	80.0	-
2	Диклофенак натрия (в мг/кг)	8,0	0.96±0.6	1.32±1.17	0.31±0.4	32.2	59.7
		10,0	1.02±0.8	1.34±1.22	0.26±0.8	25.4	68.2
3	2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид (в мг/кг)	0.1	0.98±0.7	1.26±1.0	0.28±0.8 ^a	28.5	64.3
		0.5	1.0±0.6	1.26±1.3	0.26±0.4 ^a	26.0	67.5
		1.0	1.1±0.8	1.33±1.1	0.23±0.5 ^{a,б}	20.9	73.8
		5.0	1.0±0.5	1.30±1.4	0.30±0.7 ^a	30.0	62.5
		10.0	1.1±0.9	1.44±1.0	0.34±0.8 ^a	30.9	61.3

Результаты исследований противовоспалительной активности 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида в сравнении с диклофенаком натрия при формалин-индуцированном воспалении ($M \pm m$, $n=6$)

Примечание: а — достоверное различие по сравнению с контрольной группой, $P < 0,05$; б — достоверное различие по сравнению с референс-препаратом, $P < 0,05$.

Полученные результаты показали, что соединение 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид проявляет высокую противовоспалительную активность на модели формалин-индуцированного воспаления. При введении соединения в дозе 1,0 мг/кг противовоспалительная эффективность составила 73,8 %, и этот показатель превысил результат референс-препарата диклофенака натрия

в соответствующей дозе. Вместе с тем, снижение фармакологической активности в более высоких дозах указывает на наличие оптимального терапевтического диапазона для данного соединения.

Результаты последующих экспериментальных исследований показали, что на модели формалин-индуцированного воспаления происходят значительные изменения уровня цитокинов в сыворотке крови. В контрольной группе повышение содержания IL-4, IL-6 и TNF- α по сравнению с интактной группой подтвердило развитие активного воспалительного процесса в организме.

Диклофенак натрия, использованный в качестве референс-препарата, достоверно снижал уровень цитокинов. При применении препарата в дозе 8,0 мг/кг показатель IL-4 снизился до 0,37, IL-6 — до 0,11, TNF- α — до 1,07. При использовании дозы 10,0 мг/кг наблюдалось снижение уровня IL-6 до 0,09, что свидетельствует о выраженном ингибирующем действии диклофенака натрия на образование медиаторов воспаления.

Исследуемое соединение 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид также проявлял ингибирующее действие на образование цитокинов во всех введённых дозах. В дозе 0,5 мг/кг показатели IL-4, IL-6 и TNF- α составили 0,49, 0,07 и 0,96 соответственно. В дозе 1,0 мг/кг уровень TNF- α снизился до 0,93. Наивысшая эффективность зарегистрирована в дозе 5,0 мг/кг, где содержание IL-6 снизилось до 0,05, а содержание TNF- α составило 0,89. Данные результаты свидетельствуют о том, что соединение 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид обладает способностью подавлять образование медиаторов воспаления. Полученные экспериментальные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Влияние исследуемых соединений на содержание цитокинов в сыворотке крови ($M \pm m$, $n=6$)

№	Условия опыта	Доза мг/кг	IL-4	IL-6	TNF- α
1	Интактные животные	-	0.16(0.145÷0.175)	0.31(0.29÷0.33)	0.65(0.32÷0.68)
2	Контроль (формалин 2,5% 0,1мл)	0.2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида	2.0 (1.84÷2.16)	2.4 (1.37÷3.43)	1.275 (2.93÷3.26)
3	Диклофенак натрия	8.0	0.37 (0.13÷0.14) ^a	0.11 (0.14÷0.17) ^a	1.07 (1.12÷1.19) ^a
		10.0	0.41 (0.13÷0.14) ^a	0.09 (0.07÷0.13) ^a	1.02 (0.97÷1.09) ^a
6	2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид	0.5	0.49 (0.14÷0.15) ^{a,б}	0.07 (0.04÷0.13) ^{a,б}	0.96 (0.92÷1.04) ^{a,б}
		1.0	0.47 (0.14÷0.15) ^{a,б}	0.09 (0.05÷0.15) ^a	0.93 (0.90÷1.01) ^{a,б}
		5.0	0.52 (0.14±0.15) ^{a,б}	0.05 (0.03±0.12) ^{a,б}	0.89 (0.85±0.93) ^{a,б}

Примечание: *a* — достоверное различие по сравнению с контрольной группой, $P < 0,05$; *b* — достоверное различие по сравнению с референс-препаратом, $P < 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что противовоспалительное действие соединения 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорида может быть связано с подавлением продукции цитокинов и угнетением образования медиаторов воспаления. По некоторым показателям эффективность данного соединения близка к результатам референс-препарата диклофенака натрия, что подтверждает его практическую значимость в качестве перспективного противовоспалительного средства.

Выводы

Результаты проведённых экспериментальных исследований показали, что соединение 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид проявляет выраженную противовоспалительную активность на модели формалин-индуцированного воспаления. Доза соединения 1,0 мг/кг продемонстрировала наивысшую фармакологическую эффективность, а его противовоспалительное действие превзошло показатели референс-препарата диклофенака натрия. Данные результаты подтверждают, что тестируемое соединение обладает противовоспалительным потенциалом.

Также установлено, что исследуемое соединение значительно снижает уровень противовоспалительных цитокинов - IL-6 и TNF- α в сыворотке крови. Это обстоятельство указывает на то, что фармакологическое действие соединения может быть связано с подавлением образования медиаторов воспаления и модуляцией цитокинового баланса. По отдельным показателям эффективность тестируемого соединения была близка к результатам референс-препарата или превышала их.

Полученные данные позволяют оценить соединение 2-хлор-3-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-8-метилхинолина гидрохлорид в качестве перспективного противовоспалительного средства. Однако, для выяснения молекулярных механизмов действия данного соединения, его влияния на другие медиаторы воспаления, а также определения долгосрочной токсикологической безопасности является целесообразным проведение дополнительных углублённых фармакологических и биохимических исследований.

Список литературы

1. Chen L., Deng H., Cui H. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs // *Oncotarget*. – 2018. – № 6. – P. 7204–7218. – DOI: 10.18632/oncotarget.23208.
2. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official Journal of the European Union*. – 2010. – P. 33–79.
3. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986.- 53 P.
4. Furman D., Campisi J., Verdin E. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span // *Nature Medicine*. – 2019. – № 12. – P. 1822–1832. – DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.

5. Mironov A.N. [Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicinal Products]. Part 1. Moscow, Grif i K, 2012, 673 P. (In Russ).
6. Singh P., An, A., Kumar V. Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – P. 758–777. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.08.033.
7. Solomon V.R., Lee H. Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery // Current Medicinal Chemistry. – 2011. – № 10. – P. 1488–1508. – DOI: 10.2174/092986711795328355.
8. Stefanova A.V. [Preclinical Studies of Medicinal Products]. Part I. Kiev, Avicenna Publishing House, 2002, 579 P. (In Russ).
9. Varrassi G., Pergolizzi J.V., Dowling P. et al. NSAIDs in the treatment of postoperative pain: current perspectives // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – № 15. – DOI: 10.3390/jcm10153405.
10. Xabriyeva R.U. [Guidelines for Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances]. Moscow, Meditsina, 2005. 832 P. (In Russ).