

Получена: 09 февраля 2023 / Принята: 12 апреля 2023 / Опубликовано online: 30 апреля 2023 г.  
 УДК: 616.5-002  
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.26.41.018

А.С. Соколенко<sup>1</sup>, Г.Д. Даулет<sup>2</sup>, Е. Сычева<sup>3</sup>, Л.К. Бактыбаева<sup>2</sup>, А.Е. Малмакова<sup>3</sup>, В.К. Ю<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный педагогический университет имени Абая, г. Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

<sup>3</sup>АО «Институт химических наук имени А.Б.Бектурова, г. Алматы, Казахстан

## ЛЕЙКОПОЭЗСТИМУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПИПЕРАЗИНСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

**Резюме:** Пиперазиновая группа (гексагидропиперазин, диэтилендиамин) относится к алифатическим циклическим аминам и является структурным фрагментом ряда лекарств: анальгетиков, спазмолитиков, психотропных веществ (френолон, трифтазин) и некоторых противоопухолевых препаратов (дипин, проспидин, спиразидин). Также стимулом для поиска нового эффективного лейкопоэзстимулирующего и иммуностимулирующего препарата среди пиперазиновых соединений явилось проявление широкого спектра активности препаратом Полиоксидоний. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия: лейкопоэзстимулирующим, иммуностимулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным. Соединение 1,5-бис(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-инилокси)нафтален (БИВ-143) обладало высокой лейкопоэз-, эритропоэз- и тромбоцитопоэзстимулирующей активностью, превышая активность препарата сравнения левамизол. Соединение БИВ-143 выражено стимулировало внутриклеточную микробицидную активность, эффективность ферментных систем полинуклеаров и потенцировало адгезивные свойства фагоцитарных клеток.

**Ключевые слова:** лейкопоэзстимулирующие препараты, новосинтезированные соединения, пиперазиновая группа, тромбоцитопоэзстимулирующая активность, БИВ-143.

A.S. Sokolenko<sup>1</sup>, G.D. Daulet<sup>2</sup>, E. Sycheva<sup>3</sup>, L.K. Baktybaeva<sup>2</sup>,  
A.E. Malmakova<sup>3</sup>, V.K. Yu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazakh National Pedagogical University named after Abay, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>A.B.Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan

### LEUKOPOEZIN STIMULATING PROPERTIES OF PIPERAZINE-CONTAINING COMPOUNDS

**Resume:** The piperazine group (hexahydropyrazine, diethylenediamine) belongs to aliphatic cyclic amines and is a structural fragment of a number of drugs: analgesics, antispasmodics, psychotropic substances (frenolon, trifftazin) and some anticancer drugs (dipine, prospidin, spirazidine). Also, the stimulus for the search for a new effective leukopoiesis-stimulating and immunostimulating drug among piperazine compounds was the manifestation of a wide spectrum of activity by the drug Polyoxidonium. The drug has a wide range of pharmacological effects: leukopoiesis-stimulating, immunostimulating, detoxifying, antioxidant and membrane-protective. The compound 1,5-bis(4-(4-methylpiperazin-1-yl)but-2-ynyloxy)naphthalene (BIV-143) had a high leukopoiesis, erythroipoiesis and thrombopoiesis-stimulating activity, exceeding the activity of the reference drug

А.С. Соколенко<sup>1</sup>, Г.Д. Дәулет<sup>2</sup>, Е.Сычева<sup>3</sup>, Л.К. Бақтыбаева<sup>2</sup>,  
А.Е. Малмакова<sup>3</sup>, В.К. Ю<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup>А.Б.Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан

### ҚРАМЫНДА ПИПЕРАЗИН БАР ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ ЛЕЙКОПОЭЗИННІҢ ҢЫТАЛАНДЫРУШЫ ҚАСИЕТТЕРІ

**Түйін:** Пиперазин тобы (гексагидропиперазин, диэтилендиамин) алифатикалық циклді аминдерге жатады және бірқатар дәрілік заттардың құрылымдық фрагменті болып табылады: анальгетиктер, спазмолитиктер, психотроптық заттар (френолон, трифтазин) және кейбір ісікке қарсы препараттар (дипин, проспидин, спиридин). Сондай-ақ, пиперазинді қосылыстар арасында жаңа тиімді лейкопоэзді ынталандыратын және иммуностимуляциялайтын препаратты іздеуге ынталандыру Polyoxidonium препаратының кең спектрлі белсенділігінің көрінісі болды. Препарат фармакологиялық әсерлердің кең спектріне ие: лейкопоэзді ынталандырушы, иммуностимуляциялаушы, детоксикациялаушы,

levamisole. The BIV-143 compound strongly stimulated intracellular microbicidal activity, the efficiency of polynuclear enzyme systems, and potentiated the adhesive properties of phagocytic cells.

**Keywords:** leukopoiesis-stimulating drugs, newly synthesized compounds, piperazine group, thrombocytopoiesis-stimulating activity, BIV-143.

**Введение.** Потребность фармацевтического рынка в новых лейкопоззстимулирующих препаратах и в препаратах, стимулирующих факторы врожденного иммунитета, широкая. В соответствии с последним посланием президента Республики Казахстан Касым-Жомарт Кемелевича Токаева – одним из приоритетных направлений развития индустриальных направлений страны является развитие фармацевтической промышленности с внедрением в производство собственных разработок фармакологической науки. Разработкой и синтезом новых препаратов многие годы занимается лаборатория химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук имени А.Б. Бектурова, проведением доклинических испытаний новосинтезированных соединений занимается кафедра биофизики, биомедицины и нейронауки Казахского национального университета имени аль-Фараби. Цель данного исследования - это поиск иммуностимулирующих препаратов среди соединений с пиперазиновыми радикалами. Стимулом для поиска нового эффективного лейкопоззстимулирующего и иммуностимулирующего препарата среди пиперазиновых соединений явилось проявление широкого спектра активности препаратом Полиоксидоний [1]. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия: лейкопоззстимулирующим, иммуностимулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным. Также, пиперазиновая группа (гексагидропиперазин, диэтилендиамин) относится к алифатическим циклическим аминам и является структурным фрагментом ряда лекарств: анальгетиков, спазмолитиков, психотропных веществ (френолон, трифтазин) и некоторых противоопухолевых препаратов (дипин, проспидин, спиразидин).

На сегодняшний день, группу химически чистых лейкопоззстимулирующих и иммуностимулирующих препаратов представляют низко- и высокомолекулярные соединения. Одним из наиболее доступных и широко применяемых препаратов является левамизол (декарис) – фенилимидазотиазол, известное противоглистное средство, у которого в последующем были выявлены выраженные лейкопоззстимулирующие и иммуно-

антиоксидантные және мембраналық қорғаныс. 1,5-бис(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-инилокси) нафталин (BIV-143) қосылысы эталондық препараттың белсенділігінен жоғары лейкопозз, эритропозз және тромбопоззді ынталандыратын белсенділікке ие болды. левамизол. BIV-143 қосылысы жасушаішілік микробцидтік белсенділікті, полиадролық ферменттер жүйесінің тиімділігін қатты ынталандырды және фагоцитарлық жасушалардың адгезиялық қасиеттерін күшейтті.

**Түйінді сөздер:** лейкопоззді ынталандыратын препараттар, жаңадан синтезделген қосылыстар, пиперазин тобы, тромбоцитопоззді ынталандыратын белсенділік, BIV-143.

стимулирующие свойства. Он является одним из первых лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в США и странах Западной Европы в качестве иммуностимулятора [2]. Левамизол влияет на уровень циклических нуклеотидов в лимфоцитах, стимулирует процесс созревания Т-лимфоцитов аналогично действию тимусных гормонов. Влияние левамизола на цитотоксичность Т-киллеров реализуется через макрофаги. При этом метаболит левамизола dl-2-окси-3 (2-меркаптоэтил)-5-фенилимидазилдин почти в 4 раза активнее левамизола. Левамизол повышает пролиферацию, фагоцитарную активность мононуклеарных фагоцитов. Близким по химической структуре к левамизолу является дибазол (2-бензилбенимидазола гидрохлорид), обладающий иммуностимулирующими свойствами [3]. К высокомолекулярным химически чистым лейкопозз- и иммуностимуляторам относится препарат Полиоксидоний (сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксы)-1,4-этиленпиперазиния бромид) [4]. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия: лейкопоззстимулирующим, иммуностимулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным. Также, пиперазиновая группа (гексагидропиперазин, диэтилендиамин) относится к алифатическим циклическим аминам и является структурным фрагментом ряда лекарств: анальгетиков, спазмолитиков, психотропных веществ (френолон, трифтазин) и некоторых противоопухолевых препаратов (дипин, проспидин, спиразидин). Все вышеперечисленные активные препараты явились стимулом для поиска новых лейкопоззстимулирующих и иммуностимулирующих соединений среди азаетероциклических соединений с включением пиперазиновой группы.

Задачи исследования: 1. Исследовать соединения 141, 142, 143 на эритропозз, тромбоцитопозз и лейкоцитопоззстимулирующую активность. 2. Исследовать соединения 141, 142, 143 на способность стимулировать микробцидную, адгезивную активность у полинуклеар.

Грантовое финансирование – лаборатория химии синтетических и природных лекарственных веществ АО

«Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», ПЦФ BR10965255

**Материалы и методы.** На исследование поступило 4 соединения под шифром БИВ: БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142, БИВ-143. Все соединения синтезированы АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова».

**Методы исследований.** Исследование гемограммы периферической крови. Миелостимулирующую активность соединений проводили на модели циклофосфамидной панцитопении. Модель была выбрана в виду приоритетного использования миелопозестимулирующих препаратов у онкологических больных после проведенной химио- и лучевой терапии.

Для исследований использовали 56 взрослых лабораторных крыс-альбиносов 12-18-недельного возраста массой 210-280 г. Животные были получены одновременно из одного питомника - биологической клиники факультета биологии и биотехнологии Казахского национального университета им. аль-Фараби. Исследования проводились в соответствии с «Правилами проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ» [5] и полученного одобрения от локального этического комитета Высшей школы общественного здравоохранения Казахского национального университета имени аль-Фараби. Все животные содержались в одинаковых условиях (древесная подстилка с опилками, температура в помещении 22-24°C, режим естественного освещения из окон, кормили стандартным кормовым рационом (Delta Feeds Корм для лабораторных крыс и мышей полнорационный гранулированный адаптогенный (SPF), артикул С-19. 2500 ккал/кг, содержание протеина 19%. www.biopro-company.tiu.ru).

Животные были разделены на 7 групп по 8 животных. 7-я группа животных была интактной. Миелосупрессию вызывали введением цитостатика циклофосфамида натрия путем внутрибрюшинного введения. На 1-е, 3-е, 5-е сутки эксперимента 1, 2, 3, 4, 5, 6 – ой группе

животных внутрибрюшинно вводили 1% раствор циклофосфамида натрия в дозе 10 мг/кг (растворитель 0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl)). Средний объем введения составил 0,2-0,24 мл. На 8-е, 10-е, 12-е сутки эксперимента животным внутримышечно вводили: 1-й, 2-й, 3-й и 4-ой группам – 1% растворы соединений БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 и БИВ-143 в дозе 5 мг/кг (растворитель 0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl)). Средний объем введения составил 0,11–0,14 мл. 5-й группе плацебо внутримышечно вводили 0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl) по 0,25 мл. 6-й контрольной группе внутримышечно вводили 1% раствор левамизола в дозе 5 мг/кг (растворитель 0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl)). Средний объем введения составил 0,11–0,14 мл (Таблица 1).

Забор крови проводили в 09.00 утра из орбитальной вены крыс в пробирки VF-052SDK 2 мл с ЭДТА (K2) на 19-й день эксперимента (7-й день после введения экспериментальных соединений ряда БИВ) под мягким эфирным наркозом. Анализы крови проводили на гематологическом анализаторе крови животных "Abacus junior VET" (Diatron, Дания). Аппарат настроен на определение следующих категорий клеток: WBC – total leukocyte (white blood cells) count, LYM – absolute number of lymphocyte; MON – absolute number of monocyte; NEU - absolute number of neutrophil; EO - absolute number of eosinophil; BAS - absolute number of basophil; Lym - comparative lymphocytic index; Mon - comparative monocyte index; Neu - comparative neutrophil index; Eo - comparative eosinophil index; BAS - comparative basophil index RBC - total erythrocyte (red blood cells) value; HGB – hemoglobin; HCT – hematocrit; MCV – mean corpuscular volume (the average volume of RBCs); MCH – mean cell hemoglobin (the average content of hemoglobin) Hgb/RBC; MCHC – mean cell hemoglobin concentration (the average concentration of hemoglobin in RBCs) Hgb/Hct; RDW-cv - relative distribution width of

Таблица 1 – Схема введения препаратов экспериментальным группам животных

№	Группы	Кол-во животных	Введение циклофосфамида натрия	Названия вводимых препаратов
1	БИВ-140	8	Да	Гидрохлорид 1-метил-4-[4-(нафтален-1-илокси)бут-2-инил]пиперазина
2	БИВ-141	8	Да	Гидрохлорид 1-[1-фенил-4-(нафтален-1-илокси)бут-2-инил]-4-метилпиперазина
3	БИВ-142	8	Да	Гидрохлорид 1-бензгидрил-4-[4-(нафтален-1-илокси)бут-2-инил]пиперазин
4	БИВ-143	8	Да	Гидрохлорид 1,5-бис[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-инилокси]нафталина
5	Плацебо	8	Да	Физиологический раствор (0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl))
6	Контрольная	8	Да	Левамизол
7	Интактная	8	Нет	Нет

red blood cell by volume (coefficient of variation); RDWsd - relative distribution width of red blood cell by volume (standard deviation); PLT – total platelets volume; PCT - the volume of trombocyte; MPV - the average volume of platelets. Для двойного цитологического контроля и уточнения лейкограммы крови мазки крови подвергали окрашиванию методом Гимза и подсчитывали на микроскопе SA3300S для микроскопии и цифровой микрофотографии под иммерсией (увеличение 7x100) по 500 клеток на каждой мазке [ 6,7].

Статистическая обработка результатов проводилась с расчетом среднего значения, средней ошибки и доверительного интервала Стьюдента.

Метод проведения НСТ-теста. Одновременно осуществляли забор крови в стеклянные пробирки в объеме 1 мл и гепаринизировали (25 ЕД/мл). Далее продолжали опыт по общепринятой методике исследования спонтанного НСТ-теста с восстановлением нитросинего тетразолия в диформазаан [8,9]. Результаты реакции подсчитывали на микроскопе SA3300S для микроскопии и цифровой микрофотографии под иммерсией (увеличение 7x100). Просматривали не менее 100 нейтрофилов, выявляя процентное содержание клеток, включающих диформазаан в виде гранул или сплошных отложений. Вычисляли также средний цитохимический коэффициент (СЦК) по формуле Астальди-Верга. У этих же групп животных для оценки адгезивных свойств забирали перитонеальный смыв из брюшной полости крыс. Адгезивные свойства фагоцитарных клеток определяли по общепринятой методике Астальди. Жизнеспособность клеток определяли с помощью трипанового синего. Концентрацию клеток доводили до  $1 \cdot 10^5$  кл/мл. Подсчитывали количество прикрепившихся клеток на камере Горяева на микроскопе SA3300C под увеличением 10x40. Подсчитывали индекс адгезии перитонеальных макрофагов (ИА-ПМ). Результаты Исследований И Обсуждение. Интактные животные имели гематологические показатели, соответствующие значениям условно здоровых животных. Общий эритроцитарный показатель составил  $(8,09 \pm 1,17) \cdot 10^{12}/L$  крови с гемоглобином  $(168,5 \pm 16,54)$  г/л крови. Гематокритный показатель был  $(36,95 \pm 3,21)$  %, что является нижней границей нормальных значений. Общий лейкоцитарный показатель составлял  $(10,74 \pm 1,11) \cdot 10^9/L$  крови при абсолютном значении нейтрофилов  $(4,22 \pm 0,79) \cdot 10^9/L$  крови и абсолютном показателе лимфоцитов  $(5,62 \pm 1,51) \cdot 10^9/L$  крови, с относительными значениями нейтрофилов  $(39,35 \pm 1,05)$  % и лимфоцитов  $(52,45 \pm 3,16)$  %, которые укладывались в нормативную шкалу для животных, свободных от патогенной микрофлоры. Уровень тромбоцитов составлял  $(561,2 \pm 12,21) \cdot 10^9/L$  крови, который является оптимальным показателем. Таким образом, основные показатели крови белых лабораторных крыс укладывались в нормативные значения условно здоровых животных.

После введения цитостатического препарата были зарегистрированы следующие изменения в гемограмме крови. Общий эритроцитарный показатель со значения интактных животных  $(7,09 \pm 1,17) \cdot 10^{12}/L$  крови снизился до  $(4,09 \pm 1,64) \cdot 10^{12}/L$  крови, т.е. в 1,73 раза. Значение гемоглобина интактных животных снизилось в 2,23 раза со значения  $(158,5 \pm 16,54)$  г/л крови до  $(71,0 \pm 6,04)$  г/л крови ( $p \leq 0,05$ ). Гематокритный показатель в 3,35 раза со значения интактных животных  $(36,95 \pm 3,21)$  % до  $(11,0 \pm 0,31)$  % ( $p \leq 0,05$ ). Столь значимое снижение содержания форменных элементов крови уже свидетельствует о эритропении. Общий лейкоцитарный показатель снизился в 2,76 раза с уровня интактных животных  $(10,74 \pm 1,11) \cdot 10^9/L$  крови до  $(3,88 \pm 0,92) \cdot 10^9/L$  крови ( $p \leq 0,05$ ) со снижением относительных значений лимфоцитов и увеличением относительных показателей моноцитов. Абсолютные значения нейтрофилов также снизлись со значения  $(4,22 \pm 0,79) \cdot 10^9/L$  крови до  $(1,72 \pm 0,18) \cdot 10^9/L$  и значительным снижением абсолютного лимфоцитарного показателя с уровня интактных животных  $(5,62 \pm 1,51) \cdot 10^9/L$  крови до  $(1,57 \pm 0,13) \cdot 10^9/L$  крови в 3,57 раза ( $p \leq 0,05$ ).

Уровень тромбоцитов интактных животных  $(561,2 \pm 12,21) \cdot 10^9/L$  крови снизился в 1,47 раза, до  $(381,0 \pm 19,6) \cdot 10^9/L$  крови. Таким образом, в результате введения цитостатика у животных развилась панцитопения с поражением в первую очередь лейкоцитарных клеток, далее эритроцитарных и менее значительно снизилось значения тромбоцитов.

Далее на фоне панцитопении вводили исследуемые соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142, БИВ-143. Первое соединение БИВ-143 проявило высокую лейкопозстимулирующую активность и превышала по активности препарат сравнения левамизол. Оно одинаково эффективно стимулировало пролиферативную активность в эритроцитарном, лейкоцитарном и тромбоцитарном пуле. Восстановление лейкоцитарных показателей шло достаточно эффективно. Общий лейкоцитарный показатель достиг значения  $(10,9 \pm 1,98) \cdot 10^9/L$  крови при значении в интактной группе  $(10,74 \pm 1,11) \cdot 10^9/L$  крови, превышая значение контрольной группы  $(7,28 \pm 1,26) \cdot 10^9/L$  крови в 1,49 раза. Также достаточно быстро восстанавливался баланс гранулоцитов и агранулоцитов с эффективным восстановлением относительного лимфоцитарного показателя. Абсолютное значение нейтрофилов составляло в группе введения соединения БИВ-143  $(3,99 \pm 0,77) \cdot 10^9/L$  крови, превышая показатель контрольной группы  $(2,17 \pm 0,64) \cdot 10^9/L$  крови в 1,83 раза. Абсолютный лимфоцитарный показатель достиг значения  $(6,45 \pm 1,07) \cdot 10^9/L$  крови, превышая значение группы плацебо  $(1,57 \pm 0,13) \cdot 10^9/L$  крови в 4,1 раза ( $p \leq 0,05$ ) и контрольной группы  $(4,57 \pm 0,19) \cdot 10^9/L$  крови в 1,4 раза.

Соединение БИВ-143 эффективно влияло на пролиферативную активность эритроцитарных клеток.



Таблица 2 – Показатели гемограммы крови

	WBC, ·10 <sup>9</sup> / L	NEU ·10 <sup>9</sup> / L	LYM ·10 <sup>9</sup> / L	MON ·10 <sup>9</sup> / L	EO, ·10 <sup>9</sup> / L	BAS, ·10 <sup>9</sup> / L	Neu, %	Lym, %	Mon, %	EO, %	Bas, %	RBC, ·10 <sup>12</sup> / L	HGB, г/л	HCT, %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/L	RDW sd.fl	RDW cv. %	PLT, ·10 <sup>9</sup> / L	MPV, fl
БИВ-140	4,17 ± 0,68	1,52 ± 0,68	2,49 ± 0,0	0,15 ± 0,0	0,01 ± 0,0	0,0± 0,0	36,4 ± 4,2	59,6 ± 1,3	3,7± 0,56	0,2± 0,0	0,1± 0,0	8,3± 0,23	162,3± 2,58	37,8 ± 2,8	45,5 ± 5,6	19,6 ± 0,98	430,2± 23,2	19,1± 0,58	18,8 ± 0,58	362, 2±23 ,3	3,6± 0,65
БИВ-141	5,97 ± 1,92	2,07 ± 0,72	3,66 ± 0,77	0,13 ± 0,0	0,10 ± 0,0	0,03 ± 0,0	34,8 ± 1,34	61,2 ± 4,34	2,2± 0,0	1,75 ± 0,0	0,05 ± 0,0	8,74± 1,0	162,2± 12,4	37,4 5±1, 42	42,6 ± 2,22	18,4 5±1, 92	433,5± 14,4	16,95± 2,21	18,7 ± 0,71	331, 3±16 ,2	3,7± 1,21
БИВ-142	5,31 ± 1,31	1,95 ± 0,14	3,10 ± 0,04	0,18 ± 0,0	0,0± 0,0	0,06 ± 0,0	36,7 ± 4,35	58,4 ± 2,45	3,45 ± 1,55	0,2± 0,0	1,15 ± 0,0	8,71± 1,32	164,5± 16,55	38,1 5±2, 15	43,8 5±7, 15	18,8 ± 1,5	430,0± 16,8	17,1± 3,11	18,8 ± 2,22	390, 5±26 ,7	3,9± 0,96
БИВ-143	10,9 ± 1,98	3,99 ± 0,77	6,45 ± 1,07	0,28 ± 0,0	0,14 ± 0,0	0,05 ± 0,0	36,6 ± 0,51	59,2 ± 1,1	2,6± 0,55	1,3± 0,64	0,01 ± 0,0	8,77± 1,34	154,5± 16,55	36,9 ± 4,11	42,1 ± 0,31	17,6 ± 0,88	417,5± 13,5	16,05± 2,25	19,5 ± 0,25	395, 8±17 ,1	4,75 ± ±0,1
Конт роль	7,28 ± 1,26	2,17 ± 0,64	4,57 ± 0,19	0,31 ± 0,0	0,2± 0,0	0,03 ± 0,0	29,8 ± 0,65	62,8 ± 1,75	4,2± 0,72	2,8± 0,0	0,4± 0,0	7,42± 1,12	139,56 ±12,17	30,2 ± 2,34	40,8 ± 1,02	18,7 ± 1,03	459,0± 22,5	10,1± 0,0	17,0 ± 1,05	340, 2±26 ,1	4,1± 0,0
Плацебо	3,88 ± 0,92	1,72 ± 0,18	1,57 ± 0,13	0,47 ± 0,24	0,07 ± 0,0	0,03 ± 0,0	44,4 ± 1,61	40,6 ± 1,44	12,2 ± 0,92	2,0± 0,0	0,8± 0,0	4,09± 1,64	71,0± 6,04	11,0 ± 0,31	26,9 ± 1,62	17,4 ± 0,02	647,0± 28,8	11,5± 0,05	31,2 ± 0,31	381, 0 ±19, 6	3,5± 0,0
Интактные	10,7 ± 4,1, 11	4,22 ± 0,79	5,62 ± 1,51	0,29 ± 0,0	0,38 ± 0,0	0,2± 0,0	39,3 ± 1,05	52,4 ± 3,16	2,7± 0,07	3,5± 0,85	2,0± 0,0	8,09± 1,17	168,5± 16,54	36,9 5±3, 21	43,5 ± 2,31	19,4 5±1, 65	446,5± 16,5	19,8± 4,65	20,9 ± 2,05	561, 2±12 ,2	3,9± 0,3

Общий эритроцитарный показатель восстановился до значения (8,77±1,34)·10<sup>12</sup>/L крови, превышая аналогичный показатель группы интактных животных (7,09±1,17)·10<sup>12</sup>/L крови и значение контрольной группы (7,42±1,12)·10<sup>12</sup>/L крови. Соответственно выросли показатели гемоглобина в общем объеме крови, в одной эритроцитарной клетке. Уровень гемоглобина в общем объеме крови достиг значения (154,5±16,55) г/л крови при значении в группе интактных животных (158,5±16,54) г/л крови и контрольной группы (139,56±12,17) г/л крови. Уровень гематокрита достиг нижней границы нормы (36,9±4,11) % и коррелировал со значением группы интактных животных. Общий тромбоцитарный показатель восстанавливался эффективно и составлял (395,8±17,13)·10<sup>9</sup>/L крови, уступая значению группы интактных животных (561,2±12,21)·10<sup>9</sup>/L крови в 1,41 раза.

Таким образом, соединение БИВ-143 одинаково эффективно стимулировало пролиферативную активность в эритроцитарном, лейкоцитарном и тромбоцитарном пуле.

Соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 не проявили высокой миелостимулирующей активности. По лейкопозестимулирующей активности соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 были ниже препарата сравнения левамизола. Среди данных соединений более высокий лейкоцитарный показатель был у соединения БИВ-141 (5,97±1,92)·10<sup>9</sup>/L крови, что было ниже показателя контрольной группы (7,28±1,26)·10<sup>9</sup>/L крови в 1,21 раза. Довольно эффективно восстанавливался уровень лимфоцитов и относительный лимфоцитарный показатель составляя (61,2±4,34) %, но абсолютный лимфоцитарный показатель составлял (3,66±0,77)·10<sup>9</sup>/L крови, что было незначительно ниже показателя контрольной группы (4,57±0,19)·10<sup>9</sup>/L крови. Абсолютный показатель нейтрофилов в группе с введением соединения БИВ-141 составлял (2,07±0,72)·10<sup>9</sup>/L крови и был ана-

логичен абсолютным показателям нейтрофилов в контрольной группе (2,17±0,64)·10<sup>9</sup>/L крови и превышал показатель группы плацебо (1,72±0,18)·10<sup>9</sup>/L крови. Незначительно уступало по лейкопозестимулирующей активности соединению БИВ-141 соединение БИВ-142. Общий лейкоцитарный показатель в группе с введением соединения БИВ-142 составлял (5,31±1,31)·10<sup>9</sup>/L крови, что было ниже показателя группы с введением соединения БИВ-141 и контрольной группы в 1,12 и 1,37 раза соответственно. Абсолютные показатели лимфоцитов и нейтрофилов в группе с введением соединения БИВ-142 также были близки к показателям крови животных в группе с введением соединения БИВ-141 и показателей группы плацебо и ниже показателей контрольной группы.

Общий лейкоцитарный показатель в группе введения соединения БИВ-140 был наиболее низким (4,17±0,68)·10<sup>9</sup>/L крови и данный показатель был близок к значению группы плацебо (3,88±0,92)·10<sup>9</sup>/L крови и ниже показателя контрольной группы (7,28±1,26)·10<sup>9</sup>/L крови и ниже показателя крови животных группы с введением соединения БИВ-143 (10,9±1,98)·10<sup>9</sup>/L крови и интактной группы (10,74±1,11)·10<sup>9</sup>/L крови в 2,61 и 2,57 раза соответственно (p<0,05). Абсолютный лимфоцитарный и нейтрофильный показатель также были на уровне группы плацебо.

Все три соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 проявили высокую эритропозестимулирующую активность. Уровень эритроцитов восстановился и достиг значений от (8,3±0,23)·10<sup>12</sup>/L крови до (8,74±1,0)·10<sup>12</sup>/L крови, что было аналогично значению контрольной группы (7,42±1,12)·10<sup>12</sup>/L крови и близко к значению интактной группы (8,09±1,17)·10<sup>12</sup>/L крови. Уровень гемоглобина во всех группах с введением соединений БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 был в пределах (162,2±164,5) г/л крови и был выше показателя контрольной группы (139,56±12,17) г/л крови и аналогичен значению интакт-

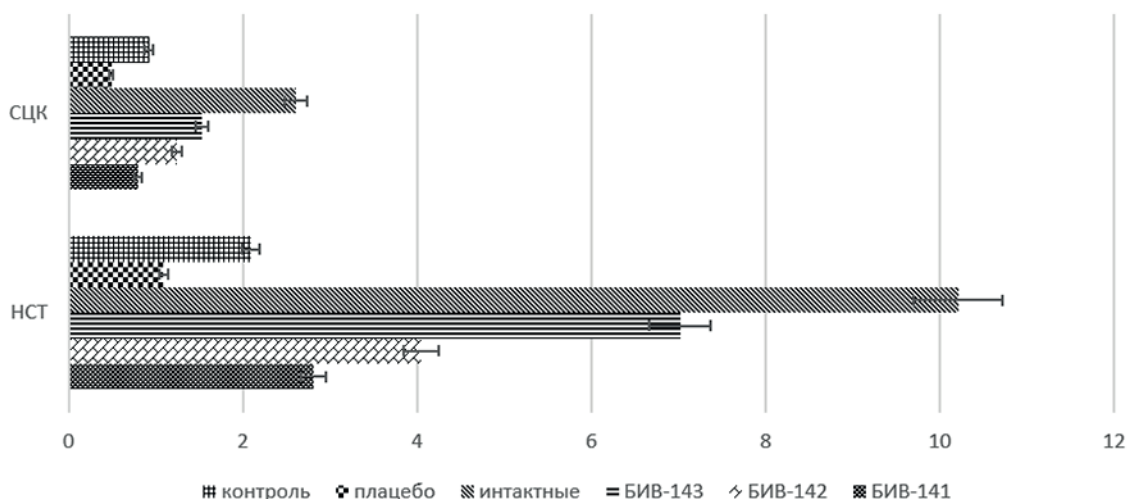


Рисунок 1 - Влияние соединений на НСТ-показатель и СЦК-коэффициент нейтрофилов в периферической крови крыс (ось абсцисс – БИВы; ось ординат – усл.ед.)

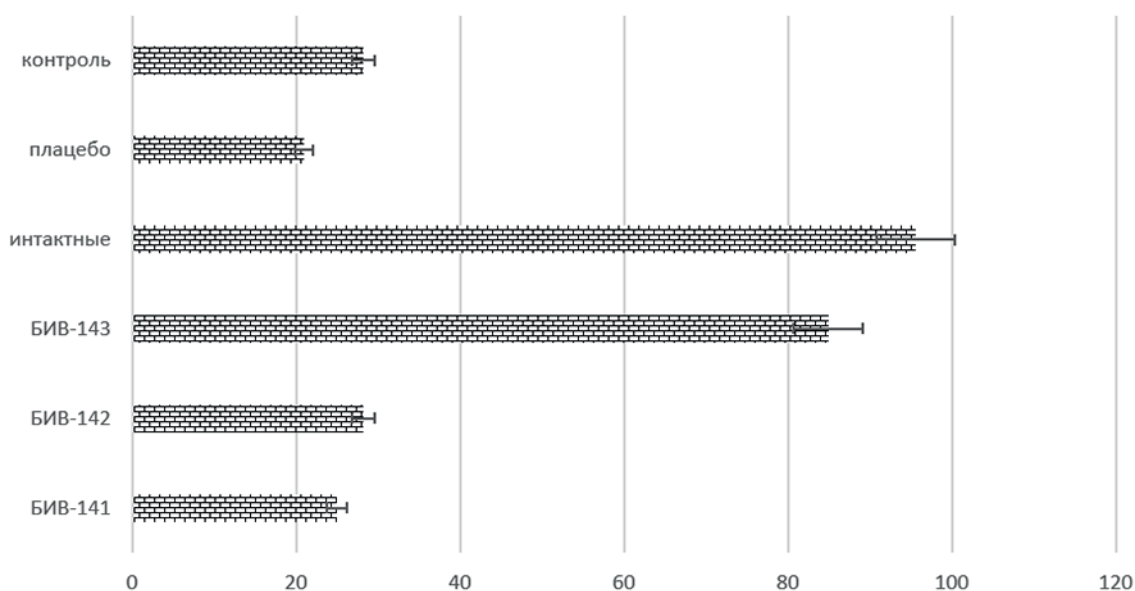


Рисунок 2 - Влияние БИВов на индекс адгезии перитонеальных макрофагов (ось абсцисс – % активных клеток ось ординат – БИВы)

ной группы ( $168,5 \pm 16,54$ ) г/л крови и превышал показатель группы плацебо ( $71,0 \pm 6,04$ ) г/л в 2,3 раза ( $p \leq 0,05$ ). Гематокритный показатель во всех трех группах также был выше, чем в контрольной группе и группе плацебо в 1,23 и 3,36 раза соответственно.

Также эффективно проходило восстановление общетромбоцитарного показателя в группе с введением соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 до  $(331,3 \pm 390,5) \cdot 10^9/L$  крови, что было аналогично показателям контрольной группы.

НСТ-тест позволяет оценить функциональное состояние нейтрофилов. Он отражает степень активации кислородзависимого метаболизма, прежде всего гексанофосфатного шунта и связанную с ним выработку свободных радикалов кислорода. При оценке

НСТ-теста, максимальный показатель был у соединения БИВ-143 составляя  $(7,02 \pm 0,01)$  усл.ед. против контрольного показателя  $(1,09 \pm 0,01)$  усл.ед. ( $p \leq 0,05$ ), превышая в 3,36 раза (рис. 1). Высокоактивное соединение БИВ-143 превышало по активности соединения БИВ-142, БИВ-141 и левамизол в 1,73; 2,49 и 3,36 раза ( $p \leq 0,05$ ).

Для отражения степени активности ферментных систем фагоцитирующих нейтрофилов был подсчитан средний цитохимический коэффициент (СЦК). СЦК отражает энергетические процессы, обеспечивающие выработку биоокислителей с бактерицидным действием. В связи с этим СЦК в спонтанном НСТ-тесте служит дополнительным критерием оценки бактерицидной активности нейтрофилов. По СЦК у соединения

БИВ-143 был максимальный показатель (1,53±0,002) усл.ед., превышавший показатель левамизола в 1,66 раза, соединения БИВ-141 в 1,91 раза. Сопоставимо близким по значению к соединению БИВ-143 было соединение БИВ-142 (рис.1).

По индексу адгезии аналогично результатам НСТ-теста наиболее высокий результат был у соединения БИВ-143, составляя (84,92±0,07) %, что превышало показатели группы плацебо в 4,04 раза и контрольной группы в 3,01 раза (p≤0, 05). ИА – ПМ соединения БИВ-143 был приближен к показателю интактных животных.

#### Заключение

БИВ-143 обладало высокой лейкопозз-, эритропозз- и тромбоцитопоззстимулирующей активностью, пре-

вышая активность препарата сравнения левамизола. БИВ-143 выражено стимулировало внутриклеточную микробицидную активность, эффективность ферментных систем полинуклеаров и потенцировало адгезивные свойства фагоцитарных клеток.

БИВ-141, БИВ-142 обладали низкой лейкопоззстимулирующей активностью и высокой эритропозз- и тромбоцитопоззстимулирующей активностью. Соединения БИВ-141, БИВ-142 проявляли низкую внутриклеточную микробицидную активность и не влияли на адгезивные свойства фагоцитарных клеток.

Соединение БИВ-140 не обладало лейкопоззстимулирующей активностью и обладало высокой эритропозз- и тромбоцитопоззстимулирующей активностью.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Mashkovskij M.D. Preparaty, korigirujushhie processy immuniteta (immunomodulatory, immunokorrektory). V kn.: Lekarstvennye sredstva 16-e izdanie (Posobie dlja vrachej). 2012, Chast' II, s. 192-209.
- 2 Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология, 2000, № 5, с. 4-7.
- 3 Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хайтов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения: Институт иммунологии Минздрава России // Цитокины и воспаление — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 41–47.
- 4 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 апреля 2018 года № 142 «Об утверждении Правил проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ».
- 5 Большой практикум по физиологии человека и животных. Т.2 «Физиология висцеральных систем». Под ред. проф. А.Д. Ноздрачева// М.: Изд. центр «Академия», 2007.
- 6 Ali Parsaeimeh ., Hafiz M.N. Iqbal., Roberto Parra-Saldivar Natural Products as Immune System Modulators, and Against Infections of the Central Nervous System. The Microbiology of Central Nervous System Infections, 99-119- 9 March 2018.
- 7 Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. Eur J Biochem. 1996 Nov 15;242(1):1-19.
- 8 Holcombe R.F., McLaren C.E., Milovanovic T. Immunomodulation with low dose levamisole in patient with colonic polyps // Cancer Detect. Prev. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 94–98. DOI
- 9 Стеценко О. Н., Борзова Н. В., Линднер Д. П., Иванова А. С. Влияние иммуномодулятора полиоксидония на восстановление костного мозга, поврежденного действием гидрокортизона и циклофосфана// Иммунология.- 2005.- №6, т.26, С. 365 – 368.
- 10 Ю В.К., Муканова М.С., Сычева Е.С., Рахимбеков Ж.А., Ли Т.Е. Синтез и биологическая активность некоторых элементо(N-,O-,S-,F-)органических соединени // Труды XIX международной конференции по науке и технологиям. - Москва, 29–31 августа 2019. - С. 77-81].

#### REFERENCES

- 1 Mashkovskij M.D. Preparaty, korigirujushhie processy immuniteta (immunomodulatory, immunokorrektory). V kn.: Lekarstvennye sredstva 16-e izdanie (Posobie dlja vrachej). 2012, Chast' II, s. 192-209.
- 2 Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология, 2000, № 5, с. 4-7.
- 3 Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хайтов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения: Институт иммунологии Минздрава России // Цитокины и воспаление — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 41–47.
- 4 Prikaz Ministra zdavoohranenija Respubliki Kazahstan ot 2 aprelya 2018 goda № 142 «Ob utverzhenii Pravil provedenija doklinicheskikh (neklinicheskikh) issledovanij biologicheskii aktivnyh veshhestv».
- 5 Bol'shoj praktikum po fiziologii cheloveka i zhivotnyh. T.2 «Fiziologija visceral'nyh sistem». Pod red.prof. A.D.Nozdracheva// M.: Izd.centr «Akademija», 2007.
- 6 Ali Parsaeimeh ., Hafiz M.N. Iqbal., Roberto Parra-Saldivar Natural Products as Immune System Modulators, and Against Infections of the Central Nervous System. The Microbiology of Central Nervous System Infections, 99-119- 9 March 2018.
- 7 Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. Eur J Biochem. 1996 Nov 15;242(1):1-19.
- 8 Holcombe R.F., McLaren C.E., Milovanovic T. Immunomodulation with low dose levamisole in patient with colonic polyps // Cancer Detect. Prev. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 94–98. DOI
- 9 Stecenko O. N., Borzova N. V., Lindner D. P., Ivanova A. S. Vlijanie immunomoduljatora polioksidonija na vosstanovlenie kostnogo mozga, povrezhdennogo dejstviem gidrokortizona i ciklofosfana// Immunologija.- 2005.- №6, т.26, С. 365 – 368.
- 10 Ju V.K., Mukanova M.S., Sycheva E.S., Rahimbekov Zh.A., Li T.E. Sintez i biologicheskaja aktivnos' nekotoryh jelemento(N-,O-,S-,F-)organicheskikh soedineni // Trudy XIX mezhdunarodnoj konferencii po nauke i tehnologijam. - Moskva, 29–31 avgusta 2019. - S. 77-81].

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.