

ISSN 2518-1483 (Online),
ISSN 2224-5227 (Print)

2021 • 2

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
БАЯНДАМАЛАРЫ

ДОКЛАДЫ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

REPORTS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

PUBLISHED SINCE 1944



ALMATY, NAS RK

Б а с р е д а к т о р
х.ғ.д., проф., ҚР ҰҒА академигі
М.Ж. Жұрынов

Р е д а к ц и я а л қ а с ы:

Адекенов С.М. проф., академик (Қазақстан) (бас ред. орынбасары)
Баймуқанов Д.А. проф., академик (Қазақстан)
Бенберин В.В., проф., академик (Қазақстан)
Березин В.Э., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Берсимбаев Р.И. проф., академик (Қазақстан)
Величкин В.И. проф., корр.-мүшесі (Ресей)
Елешев Р.Е., проф., академик (Қазақстан)
Жамбакин Қ.Ж., проф., академик (Қазақстан)
Илолов М.И. проф., академик (Тәжікстан)
Кригер Виктор проф. (Германия)
Локшин В.Н. проф., академик (Қазақстан)
Огарь Н.П. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Перни Стефано проф. (Ұлыбритания)
Потапов В.А. проф. (Украина)
Прокопович Полина проф. (Ұлыбритания)
Раманкулов Е.М., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Семенов В.Г., проф., академик (Россия)
Сикорски Марек проф., (Польша)
Уразалиев Р.А., проф., академик (Қазақстан)

«Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының баяндамалары»

ISSN 2518-1483 (Online),

ISSN 2224-5227 (Print)

Меншіктенуші: «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» Республикалық қоғамдық бірлестігі (Алматы қ.).

Қазақстан Республикасының Ақпарат және қоғамдық даму министрлігінің Ақпарат комитетінде 29.07.2020 ж. берілген № KZ93VPY00025418 мерзімдік басылым тіркеуіне қойылу туралы куәлік.

Тақырыптық бағыты: наноматериалдар алу, биотехнология және экология саласындағы бірегей зерттеу нәтижелерін жариялау.

Мерзімділігі: жылына 6 рет.

Тиражы: 300 дана.

Редакцияның мекен-жайы: 050010, Алматы қ., Шевченко көш., 28; 219 бөл.; тел.: 272-13-19, 272-13-18

<http://reports-science.kz/index.php/en/archive>

© Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, 2021

Типографияның мекен-жайы: «Аруна» ЖК, Алматы қ., Муратбаева көш., 75.

Главный редактор
д.х.н., проф., академик НАН РК
М. Ж. Журинов

Редакционная коллегия:

Адекенов С.М. проф., академик (Казахстан) (зам. гл. ред.)
Баймуканов Д.А. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Бенберин В.В., проф., академик (Казахстан)
Березин В.Э., проф., чл.-корр. (Казахстан)
Берсимбаев Р.И. проф., академик (Казахстан)
Величкин В.И. проф., чл.-корр. (Россия)
Елешев Р.Е., проф., академик (Казахстан)
Жамбакин К.Ж., проф., академик (Казахстан)
Илолов М.И. проф., академик (Таджикистан)
Кригер Виктор проф. (Германия)
Локшин В.Н. проф., академик (Казахстан)
Огарь Н.П. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Перни Стефано проф. (Великобритания)
Потапов В.А. проф. (Украина)
Прокопович Полина проф. (Великобритания)
Раманкулов Е.М., проф., чл.-корр. (Казахстан)
Семенов В.Г., проф., академик (Россия)
Сикорски Марек проф. (Польша)
Уразалиев Р.А., проф., академик (Казахстан)

Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан»
ISSN 2518-1483 (Online),
ISSN 2224-5227 (Print)

Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы).

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан № KZ93VPY00025418, выданное 29.07.2020 г.

Тематическая направленность: *публикация оригинальных результатов исследований в области получения наноматериалов, биотехнологии и экологии.*

Периодичность: 6 раз в год.

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28; ком. 219; тел. 272-13-19, 272-13-18

<http://reports-science.kz/index.php/en/archive>

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2021

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75.

E d i t o r i n c h i e f

doctor of chemistry, professor, academician of NAS RK

M.Zh. Zhurinov

E d i t o r i a l b o a r d :

Adekenov S.M. prof., academician (Kazakhstan) (deputy editor in chief)**Baimukanov D.A.** prof., academician (Kazakhstan)**Benberin V.V.**, prof., academician (Kazakhstan)**Berezin V.Ye.**, prof., corr. member (Kazakhstan)**Bersimbayev R.I.** prof., academician (Kazakhstan)**Velichkin V.I.** prof., corr. member (Russia)**Eleshev R.E.**, prof., academician (Kazakhstan)**Zhambakin K.Zh.**, prof., academician (Kazakhstan)**Iilov M.I.** prof., academician (Tadjikistan)**Krieger Viktor** prof. (Germany)**Lokshin V.N.** prof., academician (Kazakhstan)**Ogar N.P.** prof., corr. member (Kazakhstan)**Perni Stephano** prof. (Great Britain)**Potapov V.A.** prof. (Ukraine)**Prokopovich Polina** prof. (Great Britain)**Ramankulov E.M.**, prof., corr. member (Kazakhstan)**Semenov V.G.**, prof., academician (Russia)**Sikorski Marek** prof. (Poland)**Urazaliev R.A.**, prof., academician (Kazakhstan)**Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.****ISSN 2224-5227****ISSN 2518-1483 (Online),****ISSN 2224-5227 (Print)**

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty).

The certificate of registration of a periodical printed publication in the Committee of information of the Ministry of Information and Social Development of the Republic of Kazakhstan No. **KZ93VPY00025418**, issued 29.07.2020.**Thematic scope:** *publication of original research results in the field of obtaining nanomaterials, biotechnology and ecology.*

Periodicity: 6 times a year.

Circulation: 300 copies.

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18

<http://reports-science.kz/index.php/en/archive>

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2021

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str., Almaty.

Л. К. Бактыбаева¹, Г. Д. Дәулет¹, В. К. Ю²,
А. Б. Малмакова², А. Г. Зазыбин³, Г. К. Сатыбалдиева⁴

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан;

²Институт химических наук имени А.Б.Бектурова, Алматы, Казахстан;

³Казахстанско-Британский технический университет, Алматы, Казахстан;

⁴Казахский агротехнический университет имени С.Сейфуллина, Нур-Султан, Казахстан.

E-mail: daulet.guldana@mail.ru

ВЛИЯНИЕ АЗОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАНЦИТОПЕНИИ

Аннотация. Гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина *o*-фторбензойной кислоты, комплекс с β -циклодекстрином *n*-фторбензолкарбониламид морфолина, комплекс с β -циклодекстрином *o*-фторбензолкарбониламид пиперидина обладали высокой миелостимулирующей активностью на уровне препарата сравнения метилурацила. Гидрохлорид сложного эфира 1-(3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидина *p*-фторбензойной кислоты, гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина *m*-фторбензойной кислоты, гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина *p*-фторбензойной кислоты не обладали лейкопозстимулирующей активностью, но проявляли эритропозстимулирующую и тромбоцитопозстимулирующую активность на уровне препарата сравнения метилурацила.

Ключевые слова: азотосодержащие соединения, миелостимулирующая активность, циклофосфамид натрия, панцитопения.

Введение. Потребность фармацевтического рынка в новых миелостимулирующих препаратах широкая. Но, несмотря на огромную потребность фармацевтического рынка в миелостимулирующих препаратах, они представлены узким спектром и обладают достаточно широкими побочными эффектами. На сегодняшний день синтетические эритропозстимулирующие препараты представлены производными эритропозтина и железосодержащими препаратами [1]. Лейкопозстимулирующие препараты представлены соединениями органического и синтетического происхождения. Синтетические лейкопозстимулирующие и иммуностимулирующие препараты делятся на низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения. К низкомолекулярным синтетическим соединениям относятся левамизол ((S)-2,3,5,6-Тетрагидро-5-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол), дибазол (2-(Фенилметил)-1H-бензимидазол), метилурацил (диоксиметилтетрагидропиримидин), пентоксил (5-оксиметил-4-метилурацил), диуцифон (диаминодифенилсульфон с метилурацилом), галавит (производное фталгидрозида), глутоксим (Бис-(γ -L-глутамил)-L-цистеин-бис-глицин-динатриевая соль) и другие [1]. К высокомолекулярным соединениям относятся полиоксидоний (производное полиэтиленпиперазина). То, что большинство вышеперечисленных соединений являются азагетероциклическими производными, явилось первым стимулом для поиска новых лейкопозстимулирующих соединений среди производных пиперидина. Также стимулом для проведения фармакологического скрининга на миелопозстимулирующую активность среди соединений азагетероциклов явилось проявление лейкопозстимулирующей и иммуностимулирующей активности препаратом проседол у послеоперационных больных. Замечено, что препараты, оказывающие влияние на нервную систему, также оказывают действие на иммунную систему. Препарат проседол, мексидол обладают иммуностимулирующим действием в отношении гуморального иммунитета [7, 8, 9, 10].

Материалы и методы исследований. На проведение первичного фармакологического скрининга на эритропоз-, лейкопоз- и тромбоцитопозстимулирующую активность поступили впервые синтезированные соединения из лаборатории «Лекарственных соединений» НИИ Химических наук имени А.Бектурова (таблица 1). **Соединение 1** - гидрохлорид сложного эфира 1-(3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидина п-фторбензойной кислоты, **соединение 2** - гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина о-фторбензойной кислоты, **соединение 3** - гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина м-фторбензойной кислоты, **соединение 4** - гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина п-фторбензойной кислоты, **соединение 5** - комплекс с β -циклодекстрином *n*-фторбензолкарбониламид морфолина, **соединение 6** - комплекс с β -циклодекстрином *o*-фторбензолкарбониламид пиперидина.

Таблица 1 – Химическая формула новосинтезированных соединений

Соединение 1		Гидрохлорид сложного эфира 1-(3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидина п-фторбензойной кислоты
Соединение 2		Гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина о-фторбензойной кислоты
Соединение 3		Гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина м-фторбензойной кислоты
Соединение 4		Гидрохлорид сложного эфира 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина п-фторбензойной кислоты
Соединение 5		Комплекс с β -циклодекстрином <i>n</i> -фторбензолкарбониламид морфолина
Соединение 6		Комплекс с β -циклодекстрином <i>o</i> -фторбензолкарбониламид пиперидина

Исследования на миелостимулирующую активность проводили на 99 условно здоровых белых лабораторных крысах-самках, 14-18 недельного возраста, массой тела 210-280 г. Разброс в группах по исходной массе тела не превышал $\pm 10\%$. Животные были получены одновременно из одного питомника – биологической клиники факультета биологии и биотехнологии КазНУ имени аль-Фараби. Животные проходили карантин в течение 2 недель. До и в период эксперимента контрольные и опытные животные содержались в одинаковых стандартных условиях – по 6 особей в клетке. Все виды экспериментов проводились с соблюдением хронобиологических принципов работы и в соответствии с «**Правилами проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ**» [2]. Забор крови проводили из орбитальной вены крыс, наркотизированных слабым эфирным наркозом в 09.00 часов утра. За 12 часов до забора крови животным оставляли только свободный доступ к воде. Анализ крови проводили на гематологическом анализаторе для лабораторных животных «Abacus junior VET» (пр-во Diatron, Дания). Контроль лейкограммы крови проводили путем микроскопирования мазка, окрашенного по Романовскому-Гимза [3] на микроскопе SA3300C для микроскопии и цифровой микрофотографии под иммерсией (увеличение 7×100) по 500 клеток на каждом мазке. Миелосупрессию вызывали внутримышечным введением цитостатика циклофосфида натрия в дозе 10 мг/кг веса животного, растворенного на физиологическом растворе в объеме 0,2 мл трехкратно с интервалом сутки. Далее на 6,8,10 сутки эксперимента один раз в сутки внутримышечно вводили: с 1-ой группы по 6-ую группу исследуемые соединения 1, 2, 3, 4, 5, 6 в дозе 5 мг/кг (для всех исследуемых соединений растворителем являлся физиологический раствор) в объеме 0, 5 мл, 7-ой группе животных вводили препарат сравнения метилурацил в дозе 1 мг/кг в объеме 0, 5 мл, 8-ой группе – плацебо (физиологический раствор) в объеме 0, 5 мл и 9-ая группа животных являлась интактной.

Для определения острой токсичности исследуемых соединений была использована методика определения уровня острой токсичности соединений на рачках *Artemia salina* L. *Artemia salina* L. – широко распространенный эвригалинный тип рачков. Науплии (личинки) получали в аквариумных условиях из яиц при температуре $+24^{\circ}\text{C}$. Промывку яиц рачков проводили морской водой с увеличением процента выхода личинок до 80-87%. Методика основана на определении процента выживаемости рачков при экспозиции 48 часов с соединениями в различной концентрации. В каждой пробе находилось не менее двадцати рачков. Постановка пробы проводилась 10 раз. Определяли уровень токсичности соединений с выведением дозы LD_{50} [1].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с приведением доверительного интервала Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение. Интактные животные имели гематологические показатели, соответствующие значениям условно здоровых животных. Общий эритроцитарный показатель составил $(7,09\pm 1,17)\cdot 10^{12}/\text{л}$ крови с гемоглобином $(158,5\pm 16,54)$ г/л крови. Гематокритный показатель был $(36,95\pm 3,21)\%$, что является нижней границей нормальных значений, но забор крови у животных проводили в утренние часы и за 12 часов до забора крови животных лишали корма. Поэтому данное значение является нормой. Общий лейкоцитарный показатель составлял $(10,74\pm 1,11)\cdot 10^9/\text{л}$ крови при абсолютном значении нейтрофилов $(4,13\pm 0,79)\cdot 10^9/\text{л}$ крови и абсолютном показателе лимфоцитов $(5,72\pm 1,51)\cdot 10^9/\text{л}$ 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 $(561,2\pm 12,21)\cdot 10^9/\text{л}$ крови, который является оптимальным показателем. Таким образом, основные показатели крови белых лабораторных крыс укладывались в нормативные значения.

После введения цитостатического препарата были зарегистрированы следующие изменения в гемограмме крови. Общий эритроцитарный показатель со значения интактных животных $(7,09\pm 1,17)\cdot 10^{12}/\text{л}$ крови снизился до $(4,09\pm 1,64)\cdot 10^{12}/\text{л}$ крови, т.е. в 1,73 раза. Значение гемоглобина интактных животных со значения $(158,5\pm 16,54)$ г/л крови снизилось до $(71,0\pm 6,04)$ г/л крови. Гематокритный показатель, показывающий именно процентное содержание форменных элементов крови снизился в 3,27 раза со значения интактных животных $(36,95\pm 3,21)\%$ до $(11,0\pm 0,31)\%$ ($p\leq 0,01$). Столь значимое снижение содержания форменных элементов крови уже свидетельствует о снижении количества клеток крови. Общий лейкоцитарный показатель снизился в 2,76 раза с уровня интактных животных $(10,74\pm 1,11)\cdot 10^9/\text{л}$ крови до $(3,88\pm 0,92)\cdot 10^9/\text{л}$ крови со снижением относительных значений лимфоцитов и увеличением относительных показателей моноцитов

($p \leq 0,01$). Абсолютные значения нейтрофилов также снизились со значения $(4,13 \pm 0,79) \cdot 10^9/\text{л}$ крови до $(1,72 \pm 0,18) \cdot 10^9/\text{л}$ и значительным снижением абсолютного лимфоцитарного показателя с уровня интактных животных $(5,72 \pm 1,51) \cdot 10^9/\text{л}$ крови до $(1,57 \pm 0,13) \cdot 10^9/\text{л}$ крови в 3,64 раза ($p \leq 0,01$). Уровень тромбоцитов интактных животных $(561,2 \pm 12,21) \cdot 10^9/\text{л}$ крови снизился в 1,47 раза, до $(381,0 \pm 19,6) \cdot 10^9/\text{л}$ крови. Таким образом, в результате введения цитостатика у животных развилась панцитопения с поражением в первую очередь лейкоцитарных клеток, далее эритроцитов и тромбоцитов.

Далее на фоне панцитопении вводили исследуемые соединения 1, 2, 3, 4, 5, 6. В соответствии с полученными результатами по гемограмме крови соединения были поделены на 2 группы, в соответствии с проявленной миелостимулирующей активностью. В первую группу вошли соединения с миелостимулирующей активностью на уровне метилурацила. Вторая группа соединений включала соединения, немного уступавшие по миелостимулирующей активности препарату сравнения метилурацилу.

Первая группа соединений: **соединение 2, соединение 5, соединение 6** обладали высокой миелостимулирующей активностью на уровне препарата сравнения метилурацила. Показатели гемограммы крови в экспериментальных группах были на уровне значений контрольной группы. Соединения одинаково эффективно стимулировали эритро- и лейкопоз крови, несколько хуже шло восстановление тромбоцитарного пула. Среди активных соединений **соединение 2, соединение 5, соединение 6** наибольшую активность проявило **соединение 2**. Восстановление лейкоцитарного пула проходило эффективно и общелейкоцитарный показатель достиг значения $(6,38 \pm 0,3) \cdot 10^9/\text{л}$ на уровне показателя контрольной группы $(7,28 \pm 1,26) \cdot 10^9/\text{л}$. В лейкограмме крови наблюдалось равномерное восстановление гранулоцитов и агранулоцитов. Но абсолютный лимфоцитарный показатель составлял $(3,02 \pm 0,1) \cdot 10^9/\text{л}$ и не достигал значения контрольной группы $(4,57 \pm 0,19) \cdot 10^9/\text{л}$. Абсолютный гранулоцитарный показатель в группе введения **соединение 2** составлял $(2,69 \pm 0,1) \cdot 10^9/\text{л}$ и был на уровне контрольной группы. Восстановление эритроцитарных показателей шло интенсивно с достижением общего эритроцитарного показателя $(6,28 \pm 0,6) \cdot 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобинового показателя $(130,22 \pm 1,2) \text{ г/л}$ при значениях в контрольной группе общеэритроцитарного показателя $(7,42 \pm 1,12) \cdot 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобинового показателя $(139,56 \pm 12,17) \text{ г/л}$. Гематокритное значение, средний уровень гемоглобина в эритроцитах в экспериментальной и контрольной группах были аналогичны друг другу. Восстановление тромбоцитарного пула шло интенсивно: общий тромбоцитарный показатель, значение тромбокрита в группе с введением соединения **соединение 2** и контрольной группе были на одном уровне.

Следующие высокоактивные **соединения 5, соединения 6** отличались от соединения **соединение 2** тем, что эффективно стимулируя лейкопоз, они не нарушали иммунорегуляторный индекс лейкограммы крови. В лейкограмме крови относительный лимфоцитарный показатель в группах введения **соединений 5, соединений 6** был выше относительного гранулоцитарного показателя, что не нарушало процентного соотношения агранулоцитов к гранулоцитарным лейкоцитам и соответствовало норме лейкограммы крови крыс. Более высокий абсолютный лимфоцитарный показатель был в группе введения **соединения 5** составлял $(3,75 \pm 0,42) \cdot 10^9/\text{л}$ при значении в контрольной группе $(4,57 \pm 0,19) \cdot 10^9/\text{л}$. Абсолютные гранулоцитарные показатели в группах введения **соединений 5, соединений 6** и контрольной группе были близки по значениям и составляли $(1,92 \pm 0,23) \cdot 10^9/\text{л}$, $(1,74 \pm 0,31) \cdot 10^9/\text{л}$, $(2,17 \pm 0,64) \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно.

Соединение 5 очень эффективно стимулировало эритропоз. Общий эритроцитарный показатель достиг значения $(8,88 \pm 0,12) \cdot 10^{12}/\text{л}$ превышал показатель контрольной группы $(7,42 \pm 1,12) \cdot 10^{12}/\text{л}$ и показатель группы введения **соединения 6** $(7,28 \pm 1,24) \cdot 10^{12}/\text{л}$. Соответственно уровень гемоглобина в группе введения **соединения 5** достиг значения $(158,5 \pm 3,3) \text{ г/л}$ и был выше значения контрольной группы $(139,56 \pm 12,17) \text{ г/л}$ и группы с введением **соединения 6** $(135,0 \pm 14,81) \text{ г/л}$. Также гематокритное значение, среднее содержание гемоглобина в эритроцитарных клетках было выше в группе введения **соединения 5**. Восстановление пула тромбоцитов проходило достаточно эффективно в обеих группах введения **соединения 5, соединения 6**. Общетро-м-боцитарный показатель в группе введения **соединения 5** составил $(225,5 \pm 28,5) \cdot 10^9/\text{л}$ и в группе введения **соединения 6** $(207,0 \pm 16,0) \cdot 10^9/\text{л}$ против значения контрольной группы $(340,2 \pm 26,1) \cdot 10^9/\text{л}$. Видно из значений, что восстановление проходило, но уступало активности препарата сравнения метилурацила.

Группы	Крыггольная		После интоксикации		Ингактная		Плалебо		Соединение 1		Соединение 2		Соединение 3		Соединение 4		Соединение 5		Соединение 6	
	M	d	M	d	M	d	M	d	M	d	M	d	M	d	M	d	M	d	M	d
WBC, ·10 ⁹ /л	7,28	1,26	2,37	0,16	10,74	1,11	3,88	0,92	3,58	0,5	6,38	0,3	3,82	0,8	2,72	0,1	5,77	0,00	5,45	0,51
LXM, ·10 ⁹ /л	4,57	0,19	1,12	0,2	5,72	1,51	1,57	0,13	1,57	0,2	3,02	0,1	1,83	0,1	0,87	0,01	3,75	0,42	2,89	0,01
MXD, ·10 ⁹ /л	0,31	0,0	0,12	0,1	0,29	0,00	0,47	0,24	0,37	0,03	0,62	0,01	0,42	0,01	0,43	0,01	0,07	0,01	0,65	0,0
GRA, ·10 ⁹ /л	2,40	0,64	0,62	0,3	4,71	0,79	1,82	0,18	1,62	0,1	2,69	0,1	1,55	0,1	1,42	0,2	1,96	0,23	1,87	0,31
Lym, %	62,8	1,75	47,2	1,8	52,4	3,16	40,6	1,44	44,25	5,2	48,33	5,2	47,72	1,2	31,82	0,5	65,0	1,4	53,3	3,04
Mxd, %	4,2	0,72	4,9	1,3	2,7	0,07	12,2	0,92	10,1	1,2	9,78	0,9	10,87	0,9	16,08	0,5	1,3	0,1	11,8	0,71
Gra, %	33,00	0,65	26,18	4,5	44,8	1,03	47,2	1,61	45,65	6,5	41,87	1	41,41	0,8	52,1	0,9	33,6	0,11	34,85	4,02
RBC, ·10 ¹² /л	7,42	1,12	4,93	0,5	7,09	1,17	4,09	1,64	5,07	0,5	6,28	0,6	5,64	0,8	6,71	0,8	8,88	0,12	7,28	1,24
HGB, г/л	139,5	12,17	90,75	12	158,5	16,54	71,0	6,04	137,17	5,9	130,22	1,2	137,67	4,2	136	1,2	158,5	3,3	135,0	14,81
HCT, %	30,2	2,34	21,21	7,79	36,95	3,21	11,0	0,31	33,2	2,1	34,28	0,9	33,17	2,1	34,08	0,8	36,3	0,2	31,15	3,24
MCV, фл	40,8	1,02	52,75	1,25	43,5	2,31	26,9	1,62	45,1	2,3	45,85	0,8	45,5	1,5	49,42	0,5	40,85	1,2	42,7	8,41
MCH, пг	18,7	17,4	17,45	1,15	19,45	1,65	17,4	0,02	16,12	1	17,95	0,1	16,67	1,66	17,4	0,1	17,85	1,3	18,55	1,64
MCHC, г/л	459,0	22,5	347,25	3	446,5	16,5	647,0	28,8	302,21	62,5	312,23	2,8	279,33	22,1	289,67	2,6	436,0	12,1	434,0	16,2
RDW-CV, %	17,0	1,05	13,68	0,5	20,95	2,05	31,2	0,31	14,62	2,1	15,52	0,1	13,65	0,8	13,15	0,1	18,5	1,3	16,85	1,02
PLT, ·10 ⁹ /л	340,2	26,1	70,5	23,33	561,2	12,2	381,0	19,6	506	13,5	374,33	3,8	235,67	23,5	560,17	5,4	225,5	28,5	207,0	16,0
PCT, %	0,21	0,0	0,05	0,03	0,51	0,0	0,23	0,0	0,43	0,01	0,21	0,01	0,417	0,01	0,53	0,01	0,41	0,0	0,34	0,0
MPV, фл	4,1	0,0	5,28	2	3,9	0,3	3,5	0,0	5,47	0,1	6,58	0,1	5,83	0,1	6,6	0,1	4,5	1,1	6,85	0,4
PDW, фл	13,28	0,6	23,1	8,6	14,22	0,8	15,2	0,2	13,28	0,3	13,56	0,5	13,56	0,5	14,21	0,3	13,96	0,3	16,58	0,8

Соединения 2, соединения 5, соединения 6 проявили активность на уровне препарата сравнения метилурацила. Они эффективно стимулировали восстановление лейкоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного показателя. **Соединения 5, соединения 6** восстанавливали показатели лейкограммы крови, не нарушая иммунорегуляторный индекс. **Соединения 2, соединения 5, соединения 6** отличались низким уровнем острой токсичности. Он составлял свыше 1000 мг/кг веса животного.

Следующая группа объединила **соединения 1, соединения 3, соединения 4**. Они отличались низкими показателями в лейкограмме крови. Но достаточно эффективно стимулировало восстановление эритроцитов и тромбоцитов. В лейкограмме крови групп с введением **соединений 1, соединений 3, соединений 4** общелейкоцитарный показатель был в пределах $(2,72 \div 3,82) \cdot 10^9/\text{л}$ и был на уровне показателя группы плацебо $(3,88 \pm 0,92) \cdot 10^9/\text{л}$. Восстановление гранулоцитарных и агранулоцитарных лейкоцитов в данных группах не наблюдалось. **Соединения 1, соединения 3, соединения 4** не обладали лейкопозстимулирующим действием, иммунодефицитное состояние организма регистрировалось на протяжении всего эксперимента у животных. Однако животные не погибали в ходе эксперимента. В гемограмме крови регистрировалось равномерное увеличение уровня эритроцитов и тромбоцитов. Общээрритроцитарный показатель в группах введения **соединений 1, соединений 3, соединений 4** был в пределах $(5,07 \div 6,71) \cdot 10^9/\text{л}$ и был не значительно ниже значений контрольной группы $(7,42 \pm 1,12) \cdot 10^9/\text{л}$ в 1,10 раза. Уровень гемоглобина в группах введения **соединения 1, соединения 3, соединения 4** был на уровне $(136,0 \div 137,0)$ г/л и был идентичен показателю гемоглобина контрольной группы $(139,56 \pm 12,17)$ г/л крови. Гематокритное значение в экспериментальных группах также было высоким $(33,2 \div 34,08)$ и соответствовало гематокритному значению контрольной группы $(30,2 \pm 2,34)$. Эффективно шло восстановление тромбоцитарных показателей в группе введения **соединений 1, соединений 3, соединений 4**. Общий тромбоцитарный показатель в данных группах колебался от $235,67 \pm 23,5) \cdot 10^9/\text{л}$ до $(560,17 \pm 15,4) \cdot 10^9/\text{л}$ против значения контрольной группы $(340,2 \pm 26,1) \cdot 10^9/\text{л}$. Другие тромбоцитарные значения также были на уровне контрольной группы.

Вывод. **Соединения 2, соединения 5, соединения 6** обладали высокой миелостимулирующей активностью на уровне препарата сравнения метилурацила. **Соединения 2** стимулировало лейкопоз, быстрее восстанавливая уровень гранулоцитов, менее эффективно шло восстановление лимфоцитов, при этом наблюдалось незначительное нарушение иммунорегуляторного индекса в лейкограмме крови. **Соединения 5, соединения 6** обладали лейкопозстимулирующей активностью на уровне препарата сравнения метилурацила и отличались тем, что эффективно стимулировали лимфопоэз, не нарушая значение иммунорегуляторного индекса в лейкограмме крови животных. **Соединения 2, соединения 5, соединения 6** стимулировали эритропоз на уровне метилурацила. **Соединения 2** проявило тромбоцитостимулирующую активность на уровне препарата сравнения. Тромбоцитостимулирующая активность **соединений 5, соединений 6** была ниже, чем у препарата сравнения метилурацила.

Соединения соединений 1, соединений 3, соединений 4 не обладали лейкопозстимулирующей активностью. Но они обладали эритропозстимулирующей и тромбоцитопоэстимулирующей активностью на уровне препарата сравнения метилурацила.

Л. К. Бактыбаева¹, Г. Д. Даулет¹, В. К. Ю², А. Б. Малмакова², А. Г. Зазыбин³, Г. К. Сатыбалдиева⁴

¹Әл-Фараби атындағы қазақ ұлттық университеті, Алматы қаласы, Қазақстан;

²А.Б.Бектуров атындағы химия ғылымдарының институты, Алматы қаласы, Қазақстан;

³Қазақ-Британ техникалық университеті, Алматы қаласы, Қазақстан;

⁴С.Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық университеті, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬДЫ ПАНЦИТОПЕНИЯ ФОНЫНДА ПЕРИФЕРИЯЛЫҚ ҚАН КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ АЗОТТЫҚ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ ӘСЕРІ

Аннотация. Күрделі эфир гидрохлориді 1-(2-фенилетил)-4-кетоксимпиперидин о-фторобензды қыш-қылы, β-циклодекстрин *n*-фторобензенарбониламидімен кешені, β-циклодекстрин мен о-фторобензенаркарониламид-аперипидин комплексі салыстырмалы препарат – метилурацил деңгейінде жоғары миелобелсен-діруші белсенділікке ие болды. Күрделі эфир гидрохлориді 1-(3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидин *p*-фторбензойлы қышқылы, күрделі гидрохлорид эфирі 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидин *m*-фторбензойлы қышқылы, күрделі

эфир гидрохлориді 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидин п-фторбензойлы қышқылы лейкопозді ынталандыратын белсенділік болған жоқ, бірақ метилурацил деңгейінде эритропозді ынталандыратын және тромбоцитопозді ынталандыратын белсенділікті көрсетті.

Түйін сөздер: құрамында азот бар қосылыстар, миелостимуляциялық белсенділік, натрий циклофосфамиді, панцитопения.

L. K. Baktybayeva¹, G. D. Daulet¹, K. V. Yu², B. A. Malmakova², G. A. Zazybin³, G. K. Satybaldyeva⁴

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan;

²Institute of Chemical Sciences named after A.B. Bekturov, Almaty, Kazakhstan;

³Kazakh-British Technical University, Almaty, Kazakhstan;

⁴S.Seifullin Kazakh Agro Technical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

EFFECT OF NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS ON PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS IN THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL PANCYTOPENIA

Abstract. 1-(2-phenylethyl)-4-ketoxypiperidine o-fluorobenzoic acid hydrochloride, a complex with β -cyclodextrin p-fluorobenzene carbonylamide morpholine, a complex with β -cyclodextrin o-fluorobenzene carbonylamide piperidine had high myelostimulating activity at the level of the comparison drug methyluracil. 1-(3-ethoxypropyl)-4-ketoxypiperidine p-fluorobenzoic acid ester hydrochloride, 1-(2-phenylethyl)-4-ketoxypiperidine m-fluorobenzoic acid ester hydrochloride, 1-(2-phenylethyl)-4-ketoxypiperidine p-fluorobenzoic acid ester hydrochloride did not possess leukopoiesis-stimulating activity, but showed erythropoiesis-stimulating and thrombocytopoiesis-stimulating activity at the level of the comparison drug methyluracil.

Keywords: Nitrogen containing compounds, myelolipoma activity, cyclophosphamide sodium, pancytopenia.

Information about authors:

Baktybayeva L.K. candidate of biological sciences, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan; layilia.baktybaeva@kaznu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-5582-6537>;

Daulet G.D. PhD student, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan; daulet.guldana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3517-5252>;

Yu K.V. doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Chemistry of Synthetic and Natural Medicinal Substances of the A. B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan; yu_vk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6508-707X>;

Malmakova B.A. associate of the A. B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, PhD. Almaty, Kazakhstan; malmakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9996-9476>;

Zazybin G.A. candidate of Chemical Sciences, Professor, PhD, Almaty, Kazakhstan; azazybin@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-6244-9327>;

Satybaldyeva G.K. candidate of Biological Sciences (PhD), Associate Professor, Nur-Sultan, Kazakhstan; gkalmashevna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3179-7484>

REFERENCES

- [1] Mashkovsky M.D. Preparations, correcting the processes of immunity (immunomodulators, immunocorrectors). In the book: Medicines (Manual for doctors). 1993, Part II. P. 192-209.
- [2] Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 19, 2009 No. 745 "On approval of the Rules for preclinical (non-clinical) studies of biologically active substances"
- [3] Giemsa G. Eine Vereinfachung und Vervollkommnung meiner Methylenazur-Methylenblau-Eosin-Färbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nochtschen Chromatinfärbung // Centralbl f Bakt etc. 1904. № 37. P.308-311.
- [4] A large workshop on the physiology of man and animals. "Physiology of visceral systems". Under red.prof. A.D.Nozdachev // M.: Publishing center "Academy". 2007. V.2.
- [5] Hadden J.W. Immunostimulants // Immunology Today. 1993. v. 14. P. 275-280.
- [6] Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. European Journal of Immunology. 1996. v. 242. p. 1-19.
- [7] Mikhailova A.A. Individual myelopeptides are "new generation" drugs used for immunorehabilitation. International Journal of Immunoreability. 1996. №2. p. 27-31.
- [8] Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V. Polyoxidonium - immunomodulator of the last generation: results of a three-year clinical application // Allergy, asthma and clinical immunology / 1999. № 3. P.3-6.
- [9] Ershov F.I. Antiviral drugs. Directory. M., Medicine, 1998.
- [10] Petrov R.V. I or not me. Immunological mobilization. M., ed. The Young Guard, 1987.
- [11] Khaitov R.M., Pinegin B.V. Modern immunomodulators: the basic principles of their use // Immunology. 2000. № 5. P. 4-7.
- [12] Petrov R.V. Immunorehabilitation and strategy of medicine // International Journal of Immunoreability. 1994. 1 Suppl. P. 5-6.
- [13] Khaitov P.M., Gushchin IS, Pinegin B.V., Zebrev A.I. Experimental study of the immunotropic activity of pharmacological preparations // Vedomosti pharmacological committee. 1999. No. 1. P. 31-36.
- [14] Gaetke L.M., Chow C.K. Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients // Toxicology. 2003. Vol. 189. P. 147-163.

Publication Ethics and Publication Malpractice in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Cross Check <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www:nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

ISSN 2518-1483 (Online), ISSN 2224-5227 (Print)

<http://reports-science.kz/index.php/en/archive>

Редакторы: *М. С. Ахметова, Д. С. Алёнов, Р.Ж. Мрзабаева*

Верстка на компьютере *А. М. Кульгинбаевой*

Подписано в печать 13.04.2021.

Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.

8,5 п.л. Тираж 300. Заказ 2.

*Национальная академия наук РК
050010, Алматы, ул. Шевченко, 28, т. 272-13-18, 272-13-19*