

13. Diskaeva E. I., Vecher O. V., Diskaeva E. N., Bazikov I. A., Elbekyan K. S. Review of methods for size and morphology determination of vesicles in niosome dispersion. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2020, vol. 20, no. 3, pp. 377–381.
14. Dumville J., Lipsky B., Hoey C., Cruciani M., Fisco M., Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, vol. 6, no. 6. doi: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
15. Dutta R. C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, vol. 13, no. 7, pp. 761–769.
16. Ebbesen M., Jensen T. G. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2006, vol. 2006, no. 5, 51516. doi: 10.1155/JBB/2006/51516.
17. Euliss L. E., DuPont J. A., Gratton S., DeSimone J. Imparting size, shape, and composition control of materials for nanomedicine. *Chemical Society reviews*, 2006, vol. 35, no. 11, pp. 1095–1104.
18. Kazakov S., Levon K. Liposome-nanogel structures for future pharmaceutical applications. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, vol. 12, no. 36, pp. 4713–4728.
19. Sankhyan, A., Pawar P. Recent Trends in Niosome as Vesicular Drug Delivery System. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012, vol. 02, no. 06, pp. 20–32.
20. Shahverdi A. R., Fakhimi A., Shahverdi H. R., Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Nanomedicine: Nanotechnology biology and medicine*, 2007, vol. 3, no. 2, pp. 168–171.
21. Vecher O. V., Diskaeva E. I., Bazikov I. A., Elbekyan K. S., Diskaeva E. N. Study of some rheological properties of niosomal dispersions of various concentrations based on PEG-12 dimethicone. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2020, vol. 11, no. 4, p. 045007.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология  
(медицинские науки)

УДК 615:547.856.1:616.381

DOI 10.17021/2021.16.2.44.52

© А.В. Борисов, А.С. Тарасов, А.А. Озеров, М.А. Самоотруева, 2021

## **ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ**

**Борисов Александр Владимирович**, научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств научного центра инновационных лекарственных средств с опытным производством, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39, тел.: 8-969-286-63-44, e-mail: borissow1978@rambler.ru.

**Тарасов Александр Сергеевич**, младший научный сотрудник лаборатории нейропсихотропных средств научного центра инновационных лекарственных средств с опытным производством, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39, тел.: 8-988-967-33-63, e-mail: tarasov.pharm@ya.ru.

**Озеров Александр Александрович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400001, г. Волгоград, учебная база, ул. Ким, д. 20, тел.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof\_ozarov@yahoo.com.

**Самоотруева Марина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Изучено влияние производных хиназолин-4(3H)-она с гуанидиновым заместителем: N-[Хиназолин-3(4H)-ил]ацетилгуанидин (лабораторный шифр VMA-13-10), N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-15), N-[2-[2-метил-4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-16) и N-[2-[6-бром-4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-17) на морфофункциональные характеристики перитонеальных макрофагов белых беспородных мышей в условиях

in vitro. Исследование проведено на первичной культуре макрофагов, выделенных из перитонеальной полости экспериментальных животных. В ходе 2-часовой экспозиции с исследуемыми субстанциями было изучено их влияние на адгезивные и пластические свойства макрофагов, лизосомальную и фагоцитарную активность. В результате установлено, что наиболее выраженные изменения морфофункциональных свойств перитонеальных макрофагов экспериментальных животных наблюдались при воздействии соединений под лабораторными шифрами VMA-13-15 и VMA-13-17, что проявилось в повышении лизосомальной и фагоцитарной активности, без существенного влияния на их адгезивные и пластические свойства. Изложенное говорит о том, что эти соединения перспективны для дальнейшего углубленного изучения их иммуотропных свойств.

**Ключевые слова:** перитонеальные макрофаги, производные хиназолин-4(3H)-она, адгезивные свойства, пластичность, лизосомальная активность, фагоцитарная активность.

## EFFECT OF QUINAZOLIN-4(3H)-ONE DERIVATIVE ON MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES OF PERITONEAL MACROPHAGES

**Borisov Aleksandr V.**, Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, 39 Novorossiyskaya St., Volgograd, 400050, Russia, tel.: 8-969-286-63-44, e-mail: borissow1978@rambler.ru.

**Tarasov Aleksandr S.**, Junior Researcher, Laboratory of Neuropsychotropic Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, 39 Novorossiyskaya St., Volgograd, 400050, Russia, tel.: 8-988-967-33-63, e-mail: tarasov.pharm@ya.ru.

**Ozerov Aleksandr A.**, Dr. Sci. (Chemical), Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof\_ozerov@yahoo.com.

**Samotrueva Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

The effect of quinazolin-4 (3H)-one derivatives with a guanidine substituent was studied: N- [Quinazolin-3 (4H)-yl] acetylguanidine (laboratory code VMA-13-10), N- [2- [4- oxo-3 (4H) -quinazolinyl] propionyl] guanidine (laboratory code VMA-13-15), N- [2- [2-methyl-4-oxo-3 (4H) -quinazolinyl] acetyl] guanidine (laboratory code VMA -13-16) and N- [2- [6-bromo-4-oxo-3 (4H) -quinazolinyl] acetyl] guanidine (laboratory code VMA-13-17) on the morphofunctional characteristics of peritoneal macrophages of white outbred mice under in vitro. The study is carried out on a primary culture of macrophages isolated from the peritoneal cavity of experimental animals. During a 2-hour exposure to the substances under study, their effect on the following indicators was studied: adhesive and plastic properties of macrophages, lysosomal and phagocytic activity. As a result of the studies, it was found that the most pronounced changes in the morphofunctional properties of peritoneal macrophages in experimental animals were observed when exposed to compounds under laboratory codes VMA-13-15 and VMA-13-17, manifested in an increase in lysosomal and phagocytic activity, without a significant effect on their adhesive and plastic properties, which makes these compounds promising for further in-depth study of their immunotropic properties.

**Key words:** peritoneal macrophages, quinazolin-4 (3H)-one derivatives, adhesive properties, plasticity, lysosomal activity, phagocytic activity.

**Введение.** Проблема нарушений работы иммунной системы сегодня занимает одно из ведущих мест в патогенезе многих заболеваний [13]. Патология иммунной системы является ключевым этиопатогенетическим звеном в развитии инфекционных, аутоиммунных, аллергических, нейродегенеративных, онкологических и ряда соматических заболеваний [4], в связи с чем поиск новых эффективных иммунокорректирующих средств остается актуальной проблемой [11].

Нарушения иммунологической реактивности организма различного генеза, отягощенные инфекционной патологией и длительной фармакотерапией антибактериальными и химиотерапевтическими средствами, обуславливают необходимость проведения фармакологической коррекции возникших иммунологических нарушений, что и определяет практическую значимость создания новых безопасных и эффективных иммуотропных лекарственных средств [6, 7, 12]. Одним из перспективных направлений в разработке инновационных иммунопрепаратов является поиск и создание лекарственных средств, сочетающих в себе антимикробные и иммуностимулирующие свойства. Удачным примером являются некоторые антибиотики группы макролидов, обладающие в дополнение к антибактериальным свойствам иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [18].

В настоящее время внимание исследователей привлекают пиримидины – природные нуклеотиды, оказывающие полифункциональное влияние на процессы секреции иммуномедиаторов, пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза и регенерации [14, 24, 31]. Среди пиримидиновых соединений перспективными в плане разработки новых высокоэффективных, селективных и безопасных лекарственных препаратов, влияющих на иммунную систему, являются производные хиназолин-4(3*H*)-она, структурно близкие к эндогенным пиримидиновым основаниям и их производным. Они обладают доказанным широким спектром фармакологических свойств: антибактериальных [9, 28], противопротозойных [30], противоопухолевых [17, 27], ноотропных [15], иммуноотропных [8, 10, 16] и других видов активности [20]. Все это свидетельствует об их перспективности в поиске новых препаратов, позволяющих решать многие проблемы медицины. Одной из них является поиск веществ, обладающих иммуноотропными свойствами и влияющими на неспецифическую резистентность организма. Макрофаги млекопитающих представляют собой разнородную группу клеток иммунной системы, обеспечивающих неспецифическую резистентность организма и выполняющих множество биологических функций, которые включают в себя защиту организма от патогенных агентов и участие в процессах регенерации [19, 22]. Кроме того, сюда относят и регуляторные функции, направленные на поддержание гомеостаза организма при различных воздействиях факторов внешней и внутренней среды [25, 26], выполняющие важную роль в патогенезе заболеваний различной этиологии [23, 29, 32]. Таким образом, возможность влияния на макрофаги млекопитающих представляет большой практический интерес.

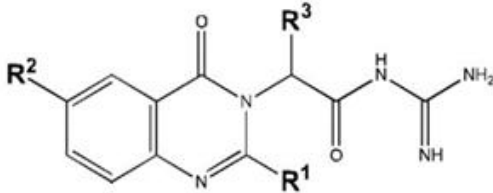
В связи со сказанным **целью** работы стало изучение влияния четырех производных хиназолин-4(3*H*)-она с гуанидиновым заместителем: N-[Хиназолин-3(4*H*)-ил]ацетилгуанидин (лабораторный шифр VMA-13-10), N-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-15), N-[2-[2-метил-4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-16) и N-[2-[6-бром-4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-17) на морфофункциональные свойства перитонеальных макрофагов как возможного этапа в процессе разработки инновационного иммуноотропного средства на основе новых производных хиназолина.

**Материалы и методы исследования.** Источником для получения макрофагов служили самцы белых беспородных мышей, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (г. Санкт-Петербург). Порядок содержания и обращения с лабораторными животными соответствовал требованиям надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33215-2014 и 33216-2014), Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», принципам, изложенным в Директиве 2010/63/EU [5], и были одобрены Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2086-2016 от 09.12.2016 г.).

В работе использовали по 5 мышей в двух независимых экспериментах для создания пула клеток, включающего в себя максимальное фенотипическое многообразие иммунокомпетентных клеток, присущих данному биологическому виду. Исследование активности соединений под лабораторными шифрами VMA-13-10, VMA-13-15, VMA-13-16, VMA-13-17 проводили на перитонеальных макрофагах интактных животных. Ниже приведена химическая структура изучаемых соединений, являющихся гуанидиновыми производными хиназолин-4(3*H*)-она (табл. 1).

Таблица 1

**Структура изучаемых гуанидиновых производных хиназолин-4(3*H*)-она**

			
Шифр соединения	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
VMA-13-10	H	H	H
VMA-13-15	H	H	CH <sub>3</sub>
VMA-13-16	CH <sub>3</sub>	H	H
VMA-13-17	H	Br	H

Перитонеальные макрофаги получали по стандартной методике [33] в модификации лаборатории: через 3 суток после интраперитонеального введения 3 % раствора пептона животных забивали методом цервикальной дислокации, затем асептически вскрывали брюшину и промывали брюшную полость 5–6 мл охлажденного раствора Хенкса (без ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ ), используя серологическую пипетку. Полученную суспензию клеток центрифугировали при 250 g в течение 10 мин, затем убирали супернатант, клеточный осадок ресуспендировали в полной питательной среде на основе среды DMEM (Dulbecco's modified Eagles medium), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина.

Непосредственно перед экспериментами проводили оценку жизнеспособности клеток с использованием 0,4 % раствора трипанового синего и их стандартизацию по концентрации с помощью подсчета в камере Горяева, основываясь на морфологических критериях. Жизнеспособность клеток во всех экспериментах составляла более 95 %. Концентрацию макрофагов в клеточной суспензии довели полной питательной средой до  $2 \times 10^6$  клеток / мл.

Для оценки морфологических показателей (адгезия и распластанность) был использован метод, в основе которого лежит способность клеток прикрепляться к стеклянной или пластиковой поверхности [1]. В ходе работы 200 мкл клеточной суспензии наносили на покровные стекла (круглой формы, диаметром 14 мм), предварительно помещенные в лунки 24-луночного планшета, инкубировали в культуральной среде в присутствии или отсутствии тестируемых соединений под лабораторными шифрами VMA-13-10, VMA-13-15, VMA-13-16, VMA-13-17 в конечной концентрации  $10^{-6}$  для каждого вещества, в стандартных условиях  $\text{CO}_2$ -инкубатора (при  $37^\circ\text{C}$ , 5 %  $\text{CO}_2$  и 95 % влажности) в течение 2 ч. По истечении времени инкубации, после удаления неприкрепившихся клеток препараты, фиксированные по Май-Грюнвальду, окрашивали азури II - эозином (в модификации Романовского-Гимзе) и микроскопировали (объектив  $\times 40$ , окуляр  $\times 10$ ) в 10 полях зрения. Адгезивные свойства макрофагов оценивали путем суммарного подсчета клеток, прикрепившихся к стеклянной поверхности. Полученные значения выражали в процентном соотношении от общего числа всех клеток суспензии, помещенных на покровные стекла.

Показатели распластывания оценивали методом световой микроскопии в 10 полях зрения (объектив  $\times 100$ , окуляр  $\times 10$ ). Подсчитывали число распластных и нераспластных макрофагов, адгезировавшихся на покровных стеклах.

По степени распластности клетки подразделялись на 3 группы: слабо распластные – компактные клетки округлой формы без псевдоподий, сильно распластные – крупные клетки неправильной формы с различным количеством псевдоподий и средне распластные – клетки, занимающие промежуточное положение. Результаты теста выражали суммарно, в процентном соотношении распластных форм макрофагов, с разной степенью распластности, к общему количеству адгезировавшихся клеток.

Изучение лизосомальной активности перитонеальных макрофагов выполняли следующим образом: адгезировавшиеся на покровные стекла клетки прижизненно окрашивали флуорохромным красителем акридиновым оранжевым в концентрации 2 мкг/мл (100 мкл на 1 образец) [1], затем после 10-минутной инкубации в защищенном от света месте, при комнатной температуре окрашенные клетки промывали раствором Хенкса и готовили препараты для микроскопии типа «раздавленная капля». Приготовленные препараты изучали методом люминесцентной микроскопии (люминесцентный блок светофильтров «В» DM505, объектив  $\times 100$ , окуляр  $\times 10$ ). Результаты данного теста учитывали исходя из процентного содержания клеток с разной лизосомальной активностью. Оценка проводилась визуальным полуколичественным люминесцентным методом с вычислением среднего цитохимического коэффициента (СЦК) [21] по формуле:

$$\text{СЦК} = \frac{(0 \times A + 1 \times B + 2 \times C + 3 \times D)}{N}, \text{ где}$$

- 0, 1, 2, 3 – коэффициент интенсивности люминесценции;
- A – количество клеток с отсутствием люминесценции;
- B – количество клеток со слабой люминесценцией;
- C – количество клеток с умеренной люминесценцией;
- D – количество клеток с резко выраженной люминесценцией;
- N – общее число подсчитанных клеток.

Влияние изучаемых веществ на показатели фагоцитоза перитонеальных макрофагов оценивали по их способности захватывать живые пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, при совместном инкубировании в течение 60 мин при 37° С [2] в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора. По завершении времени инкубации покровные стекла с адгезированными макрофагами двукратно промывали раствором Хенкса, затем наносили на поверхность стекол 50 мкл раствора акридинового оранжевого в разведении 1:30000 (на физиологическом растворе с рН 7,2–7,4). Готовили препарат «раздавленная капля», излишек жидкости удаляли фильтровальной бумагой до плотного прилегания покровного стекла к предметному. Оценку фагоцитарной активности макрофагов проводили визуальным способом под люминесцентным микроскопом (люминесцентный блок светофильтров «В» DM505, объектив × 100, окуляр × 10). Подсчитывали в 100 макрофагах количество поглощенных дрожжей с оранжево-красной люминесценцией относительно таких же с зеленой люминесценцией. Красная люминесценция характерна для активно перевариваемых дрожжей. Учитывали процент клеток, поглотивших дрожжи, количество поглощенных дрожжей и процент убитых микроорганизмов. При этом живые микроорганизмы имели зеленое свечение, а мертвые – красное. Для оценки фагоцитарной и бактерицидной способности подсчитывали фагоцитарный показатель, фагоцитарный индекс и «киллинг» микроорганизмов.

При проведении статистической обработки результатов исследования определяли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m), результаты представляли в виде M ± m. Оценку достоверности различий между средними значениями в контрольных и опытных группах проводили методом однофакторного дисперсионного анализа; попарное сравнение средних арифметических проводили с использованием t-критерия Стьюдента при помощи пакетов программ Microsoft Office Excel 2010 («Microsoft», США) и Statistica 12.5 («StatSoft», Россия). Полученные величины считали статистически значимыми при p < 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Способность перитонеальных макрофагов к адгезии является важным свойством для полноценной реализации ими своих функций. Клеточная адгезия и распластывание являются важнейшими характеристиками, обуславливающими активацию и фагоцитарную активность макрофагов. После 2-часовой адгезии клеток макрофаги из суспензионного состояния переходят к адгезированному с разной степенью распластности.

В ходе исследования установлено, что количество прикрепившихся клеток после воздействия исследуемых субстанций не приводило к статистически значимым изменениям адгезивной способности макрофагов по сравнению с клетками контрольной группы. Доля адгезировавшихся клеток (% (M ± m) в присутствии тестируемых соединений) составила: в среде культивирования (контроль) 69,5 ± 3,7, в VMA-13-10 – 71,1 ± 3,5, в VMA-13-15 – 72,0 ± 3,7, в VMA-13-16 – 70,62 ± 4,1, в VMA-13-17 – 71,4 ± 2,4.

Аналогичные результаты были получены при оценке пластических свойств макрофагов после воздействия изучаемых субстанций VMA-13-15, VMA-13-17, VMA-13-10 и VMA-13-16. Было определено отсутствие статистически значимых изменений по сравнению с клетками контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2

**Пластические свойства перитонеальных макрофагов под воздействием изучаемых субстанций (M ± m)**

Лабораторный шифр изучаемой субстанции	Количество распластанных макрофагов, %
Среда культивирования (контроль)	71,7 ± 1,21
VMA-13-10	70,3 ± 1,23
VMA-13-15	72,3 ± 1,61
VMA-13-16	71,4 ± 1,74
VMA-13-17	72,1 ± 1,27

Состояние лизосомального аппарата макрофагов во многом обуславливает их функциональную активность [3]. Добавление в среду культивирования макрофагов субстанций VMA-13-15 и VMA-13-17 приводило к усилению интенсивности люминесценции лизосом, что свидетельствует о повышении лизосомальной активности под воздействием изучаемых веществ. Соединения VMA-13-10 и VMA-13-16 при добавлении в среду культивирования статистически значимо не влияли на лизосомальную активность макрофагов. Представленные результаты подтверждаются показателями СЦК (табл. 3).

Результаты изучения лизосомальной активности макрофагов коррелируют с данными по изучению степени распластывания макрофагов под воздействием изучаемых субстанций. Так клетки,

проявляющие высокую лизосомальную активность (под воздействием VMA-13-15 и VMA-13-17), демонстрируют среднюю или сильную степень распластывания, более выраженную, чем у макрофагов контрольной группы. Такая тенденция сохраняется при добавлении в среду культивирования субстанций VMA-13-10 и VMA-13-16, но результаты достоверно не отличаются от контроля (табл. 3).

Таблица 3

**Характеристика лизосомальной активности перитонеальных макрофагов под воздействием изучаемых субстанций (M ± m)**

Лабораторный шифр изучаемой субстанции	Содержание клеток с различной люминесцентной активностью, %				СЦК <sup>#</sup>
	A – нет	B – слабая	C – средняя	D – сильная	
Контроль	4,4 ± 1,7	17,4 ± 1,5	31,2 ± 2,3	47,0 ± 2,1	2,20 ± 0,11
VMA 13-10	4,2 ± 1,2	16,6 ± 1,8	35,2 ± 3,3	44,0 ± 3,2	2,19 ± 0,17
VMA 13-15	<b>1,1 ± 1,3*</b>	<b>1,4 ± 1,6*</b>	<b>41,4 ± 1,9*</b>	<b>56,1 ± 2,2*</b>	<b>2,53 ± 0,12*</b>
VMA 13-16	3,9 ± 1,2	15,1 ± 1,7	34,7 ± 3,3	46,3 ± 3,2	2,23 ± 0,21
VMA 13-17	<b>1,6 ± 1,2*</b>	<b>3,2 ± 1,7*</b>	<b>40,2 ± 2,1*</b>	<b>55,0 ± 3,2*</b>	<b>2,49 ± 0,11*</b>

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ); # СЦК – средний цитохимический коэффициент

В ходе исследования фагоцитарной активности была установлено статистически значимое повышение функциональной активности и бактерицидных свойств перитонеальных макрофагов под воздействием субстанций VMA-13-15 и VMA-13-17 по сравнению с клетками контрольной группы.

Люминесцентная микроскопия фагоцитирующих макрофагов позволила установить повышение показателей фагоцитарной активности (повышение фагоцитарного показателя и киллинговой активности) под влиянием соединений VMA-13-15 и VMA-13-17. Соединения VMA-13-10 и VMA-13-16 на эти показатели практически не влияли (табл. 4).

Таблица 4

**Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов в отношении *Saccharomyces cerevisiae* под воздействием изучаемых субстанций (M ± m)**

Лабораторный шифр изучаемой субстанции	Фагоцитарный показатель, %	Фагоцитарный индекс	Киллинговая активность, %
Контроль	81,4 ± 1,24	7,21 ± 1,16	79,1 ± 1,61
VMA-13-10	79,1 ± 2,19	6,82 ± 1,43	77,0 ± 2,11
VMA-13-15	<b>90,1 ± 1,33*</b>	8,72 ± 1,11	<b>89,2 ± 1,30*</b>
VMA-13-16	82,1 ± 2,44	7,11 ± 1,53	78,2 ± 3,31
VMA-13-17	<b>89,7 ± 1,14*</b>	8,42 ± 1,22	<b>85,4 ± 1,21*</b>

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

**Заключение.** При изучении влияния новых производных хинололин-4(3H)-она под лабораторными шифрами VMA-13-10, VMA-13-15, VMA-13-16, VMA-13-17 на морфофункциональные свойства перитонеальных макрофагов были выявлены перспективные субстанции: VMA-13-15 (N-[2-[4-оксо-3(4H)-хинозолинил]пропионил]гуанидин) и VMA-13-17 (N-[2-[6-бром-4-оксо-3(4H)-хинозолинил]ацетил]гуанидин), которые достоверно повышали лизосомальную и фагоцитарную активность макрофагов, что позволяет рассматривать эти вещества как перспективные для дальнейшего изучения их иммунотропных свойств.

#### Список литературы

1. Барышева, С. В. Морфофункциональные особенности перитонеальных макрофагов у животных с экспериментальным гепатитом / С. В. Барышева, Г. В. Брюхин // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – № 4 (105). – С. 60–64.
2. Горчаков, А. М. Метод комплексной оценки фагоцитарной активности нейтрофилов крови / А. М. Горчаков Н. Г. Кручинский, Ф. Т. Горчакова, И. Н. Коростелева. – Минск: НИИ экологической и профессиональной патологии, 2003. – 15 с.
3. Ефремов, А. В. Роль лизосомальных ферментов в генезе ведущих клинико-патологических синдромов: факты и гипотезы / А. В. Ефремов, Л. А. Руяткина, О. В. Цыганкова, З. Г. Бондарева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 1. – С. 18–21.
4. Земсков, А. М. Типовые иммунные расстройства при различных заболеваниях / А. М. Земсков, В. М. Земсков, И. И. Журихина, Е. В. Ильина, А. В. Карякин, В. А. Земскова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 82–85.

5. Красильщикова, М. С. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях (перевод) / М. С. Красильщикова, И. В. Белозерцева. – СПб., 2012. – 48 с.
6. Манько, В. М. Иммунологическая недостаточность и ее влияние на опухолевый рост / В. М. Манько // Физиология и патология иммунной системы. – 2016. – Т. 20, № 12. – С. 25–34.
7. Петров, Р. В. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы / Р. В. Петров, Р. М. Хайтов, В. А. Черешнев // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2017. – № 5. – С. 96–119.
8. Петрова, И. В. Влияние производных пиримидина на фагоцитарную активность крови при физических нагрузках / И. В. Петрова, В. А. Катаев, С. А. Мещерякова, Р. Р. Фархутдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 67–69.
9. Самотруева, М. А. Противомикробная активность нового производного хиназолина VMA-13-03 / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, Н. М. Габитова, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 8. – С. 24–28.
10. Самотруева, М. А. Синтез и иммуотропная активность карбонильных производных хиназолин-4(3H)-она / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. А. Озеров, С. А. Лужнова, Е. Г. Глухова, И. Н. Тюренков // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 6. – С. 12–14.
11. Самотруева, М. А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 12–29.
12. Сепиашвили, Р. И. Иммунореабилитология: истоки, будни и перспективы. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммунореабилитации / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 165–175.
13. Сепиашвили, Р. И. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза (регенерация, репарация, ремоделирование) / Р. И. Сепиашвили, Н. М. Бережная // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 127–137.
14. Серебряная, Н. Б. Нуклеотиды как регуляторы иммунного ответа / Н. Б. Серебряная // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 5. – С. 273–280.
15. Тюренков, И. Н. Ноотропная активность амидов хиназолинового ряда / И. Н. Тюренков, А. А. Озеров, Е. Н. Шматова, Ю. В. Арчакова // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 18–20.
16. Цибизова, А. А. Синтез и иммуотропная активность новых производных хиназолина у мышей / А. А. Цибизова, А. А. Озеров, М. С. Новиков, М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, И. Н. Тюренков // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, № 10. – С. 26–29.
17. Abuelizz, H. A. Synthesis and anticancer activity of new quinazoline derivatives / H. A. Abuelizz, M. Marzouk, H. Ghabbour, R. Al-Salahi // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2017. – Vol. 25, № 7. – P. 1047–1054. doi: 10.1016/j.jsps.2017.04.022.
18. Altenburg, J. Immunomodulatory Effects of Macrolide Antibiotics – Part 1: Biological Mechanisms / J. Altenburg, C. S. de Graaff, T. S. van der Werf, W. G. Boersma // Respiration. – 2011. – Vol. 81, № 1. – P. 67–74. doi:10.1159/000320319.
19. Arutyunyan, I. Elimination of allogeneic multipotent stromal cells by host macrophages in different models of regeneration / I. Arutyunyan, A. Elchaninov, T. Fatkhudinov, A. Makarov, E. Kananykhina, N. Usman, G. Bolshakova, V. Glinkina, D. Goldshtein, G. Sukhikh // International journal of clinical and experimental pathology. – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 4469–4480.
20. Asif, M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives / M. Asif // International Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 2014. – P. 395637. doi:10.1155/2014/395637.
21. Astaldi, G. The Glycogen Content of the Cells of Lymphatic Leukaemia / G. Astaldi, L. Verga // Acta Haematologica. – 1957. – Vol. 17, № 3. – P. 129–135. doi:10.1159/000205237.
22. Chazaud, B. Macrophages: Supportive cells for tissue repair and regeneration / B. Chazaud // Immunobiology. – 2014. – Vol. 219, № 3. – P. 172–178. doi: 10.1016/j.imbio.2013.09.001.
23. Franken, L. Macrophages: sentinels and regulators of the immune system / L. Franken, M. Schiwon, C. Kurts // Cellular Microbiology. – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 475–487. doi:10.1111/cmi.12580.
24. Giuliani, A. L. Extracellular nucleotides and nucleosides as signalling molecules / A. L. Giuliani, A. C. Sarti, F. Di. Virgilio // Immunology Letters. – 2019. – Vol. 205. – P. 16–24. doi: 10.1016/j.imlet.2018.11.006.
25. Gordon, S. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions / S. Gordon, A. Plüddemann, F. Martinez Estrada // Immunological Reviews. – 2014. – Vol. 262, № 1. – P. 36–55. doi: 10.1111/imr.12223.
26. Gosselin, D. Environment Drives Selection and Function of Enhancers Controlling Tissue-Specific Macrophage Identities / D. Gosselin, V. M. Link, C. E. Romanoski, G. J. Fonseca, D. Z. Eichenfield, N. J. Spann, J. D. Stender, H. B. Chun, H. Garner, F. Geissmann, C. K. Glass // Cell. – 2014. – Vol. 159, № 6. – P. 1327–1340. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.023.

27. Gouhar, R. S. Synthesis and Reactions of Some New Quinazoline Derivatives for In Vitro Evaluation as Anticancer and Antimicrobial Agents / R. S. Gouhar, M. M. Kamel // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2018. – Vol. 55, № 9. – P. 2082–2089. doi: 10.1002/jhet.3248.
28. Komarova (Andreyanova), E. S. 2-Guanidino-quinazolines as a novel class of translation inhibitors / E. S. Komarova (Andreyanova), I. A. Osterman, P. I. Pletnev, Y. A. Ivanenkov, A. G. Majouga, A. A. Bogdanov, P. V. Sergiev // *Biochimie*. – 2017. – Vol. 133. – P. 45–55. doi: 10.1016/j.biochi.2016.11.008.
29. Liddiard, K. Macrophage heterogeneity and acute inflammation / K. Liddiard, M. Rosas, L. C. Davies, S. A. Jones, P. R. Taylor // *European Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 41, № 9. – P. 2503–2508. doi:10.1002/eji.201141743.
30. Mendoza-Martínez, C. Design, synthesis and biological evaluation of quinazoline derivatives as anti-trypanosomatid and anti-plasmodial agents / C. Mendoza-Martínez, J. Correa-Basurto, R. Nieto-Meneses, A. Márquez-Navarro, R. Aguilar-Suárez, M. D. Montero-Cortés, B. Noguera-Torres, E. Suarez-Contreras, N. Galindo-Sevilla, A. Rojas-Rojas, A. Rodríguez-Lezama, F. Hernández-Luis // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 96. – P. 296–307. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.028.
31. Morandi, F. The Role of Extracellular Adenosine Generation in the Development of Autoimmune Diseases / F. Morandi, A. L. Horenstein, R. Rizzo, F. Malavasi // *Mediators of Inflammation*. – Vol. 2018. – P. 1–10. doi: 10.1155/2018/7019398.
32. Olefsky, J. M. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance / J. M. Olefsky, C. K. Glass // *Annual Review of Physiology*. – 2010. – Vol. 72, № 1. – P. 219–246. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135846 219-246.
33. Paulnock, D. M. *Macrophages: A Practical Approach (Practical Approach Series, 239)* / D. M. Paulnock. – New York: Oxford University Press, 2000. – 211 p.

### References

1. Barysheva S. V., Bryukhin G. V. Morfofunktsional'nye osobennosti peritoneal'nykh makrofagov u zhivotnykh s eksperimental'nym gepatitom [Morphofunctional features of peritoneal macrophages in animals with experimental hepatitis]. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta [Chelyabinsk State University Bulletin]*, 2008, no. 4 (105), pp. 60–64
2. Gorchakov A. M., Kruchinskij N. G., Gorchakova F. T., Korosteleva I. N. Metod kompleksnoy otsenki fagotsitarnoy aktivnosti neytrofilov krovi [The method of complex evaluation of phagocytic activity of blood neutrophils]. Minsk, Research Institute of Environmental and Occupational Pathology, 2003, 15 p.
3. Efremov A. V., Ruyatkina L. A., Tsygankova O. V., Bondareva Z. G. Rol' lizosomal'nykh fermentov v geneze vedushchikh kliniko-patofiziologicheskikh sindromov: fakty i gipotezy [The role of lysosomal enzymes in the genesis of the leading clinical and pathophysiological syndromes: facts and hypotheses]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*, 2007, no. 1, pp. 18–21.
4. Zemskov A. M., Zemskov, V. M., Zhurikhina, I. I., Il'ina, E. V., Karyakin, A. V., Zemskova, V. A. Tipovye immunnye rasstroystva pri razlichnykh zabolevaniyakh [Typical immune disorders in various diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian medical journal]*, 2012, vol. 20, no. 3, pp. 82–85.
5. Krasil'shchikova M. S., Belozertseva I. V. Direktiva 2010/63/EU Evropeyskogo parlamenta i Soveta Evropeyskogo Soyuzha ot 22 sentyabrya 2010 goda po okhrane zhivotnykh, ispol'zuemykh v nauchnykh tselyakh (perevod) [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 (translation)] Sankt-Peterburg, 2012. 48 p.
6. Man'ko V. M. Immunologicheskaya nedostatochnost' i ee vliyanie na opukholevyy rost [Immunological deficiency and its effect on tumor growth]. *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy [Physiology and pathology of the immune system]*, 2016, vol. 20, no. 12, pp. 25–34.
7. Petrov R. V., Khaitov, R. M., Chereshnev, V. A. Fiziologiya immunnoy sistemy: kletochnye i molekulyarno-biologicheskie mekhanizmy [Physiology of the immune system: cellular and molecular biological mechanisms]. *Vestnik Rossiyskogo fonda fundamental'nykh issledovaniy [Bulletin of the Russian Foundation for Basic Research]*, 2017, no. 5, pp. 96–119.
8. Petrova I. V., Kataev, V. A., Meshcheryakova, S. A., Farkhutdinov, R. R. Vliyanie proizvodnykh pirimidina na fagotsitarnuyu aktivnost' krovi pri fizicheskikh nagruzkakh [Influence of pyrimidine derivatives on phagocytic blood activity during physical exertion]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]*, 2014, vol. 9, no. 6, pp. 67–69.
9. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Gabitova N. M., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Protivomikrobnaya aktivnost' novogo proizvodnogo khinazolina VMA-13-03 [Antimicrobial Activity of New Quinazoline Derivative VMA-13-03]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*, 2020, vol. 83, no. 8, pp. 24–28.
10. Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Luzhnova S. A., Glukhova E. G., Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A. Sintez i immunotropnaya aktivnost' karbonil'nykh proizvodnykh khinazolin-4(3h)-ona [Synthesis and immunotropic activity of carbonyl derivatives of quinazoline-4(3h)-Oh]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Chemical and Pharmaceutical Journal]*, 2016, vol. 50, no. 6, pp. 12–14.

11. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidinov [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 1, pp. 12–29.
12. Sepiashvili R. I. Immunoreabilitologiya: istoki, budni i perspektivy. Ot immunoterapii k personalizirovannoy targetnoy immunoreabilitatsii [Immunorehabilitation: origins, everyday life and prospects. From immunotherapy to personalized targeted immunorehabilitation]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology], 2016, vol. 17, no. 3, pp. 165–175.
13. Sepiashvili R. I., Berezhnaya, N. M. Sistema immuniteta kak regulyator tkanevogo gomeostaza (regeneratsiya, reparatsiya, remodelirovanie) [The immune system as a regulator of tissue homeostasis (regeneration, repair, remodeling)]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology], 2015, vol. 16, no. 1, pp. 127–137.
14. Serebryanaya N. B. Nukleotidy kak regulyatory immunnogo otveta [Nucleotides as regulators of the immune response]. *Immunologiya* [Immunology], 2010, vol. 31, no. 5, pp. 273–280.
15. Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Shmatova E. N., Archakova Yu. V. Nootropnaya aktivnost' amidov khinazolinovogo ryada [Nootropic activity of quinazoline series amides]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and Pharmaceutical Journal], 2015, vol. 49, no. 2, pp. 18–20.
16. Tsibizova A. A., Ozerov A. A., Novikov M. S., Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Tyurenkov I. N. Sintez i immunotropnaya aktivnost' novykh proizvodnykh khinazolina u myshey [Synthesis and immunotropic activity of novel quinazoline derivatives in mice]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and Pharmaceutical Journal], 2020, vol. 54, no. 10, pp. 26–29.
17. Abuelizz H. A., Marzouk, M., Ghabbour, H., Al-Salahi, R. Synthesis and anticancer activity of new quinazoline derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2017, vol. 25, no. 7, pp. 1047–1054. doi: 10.1016/j.jsps.2017.04.022.
18. Altenburg J., de Graaff, C. S., van der Werf, T. S., Boersma, W. G. Immunomodulatory Effects of Macrolide Antibiotics – Part 1: Biological Mechanisms. *Respiration*, 2011, vol. 81, no. 1, pp. 67–74. doi:10.1159/000320319.
19. Arutyunyan I., Elchaninov A., Fatkhudinov T., Makarov A., Kananykhina E., Usman N., Bolshakova G., Glinkina V., Goldshtein D., Sukhikh G. Elimination of allogeneic multipotent stromal cells by host macrophages in different models of regeneration. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015, vol. 8, no. 5, pp. 4469–4480.
20. Asif M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 2014, pp. 395637. doi: 10.1155/2014/395637
21. Astaldi G., Verga, L. The Glycogen Content of the Cells of Lymphatic Leukaemia. *Acta Haematologica*, 1957, vol. 17, no. 3, pp. 129–135. doi:10.1159/000205237.
22. Chazaud B. Macrophages: Supportive cells for tissue repair and regeneration. *Immunobiology*, 2014, vol. 219, no. 3, pp. 172–178. doi: 10.1016/j.imbio.2013.09.001.
23. Franken L., Schiwon, M., Kurts, C. Macrophages: sentinels and regulators of the immune system. *Cellular Microbiology*, 2016, vol. 18, no.4, pp. 475–487. doi:10.1111/cmi.12580.
24. Giuliani A. L., Sarti, A. C., Di Virgilio, F. Extracellular nucleotides and nucleosides as signalling molecules. *Immunology Letters*, 2019, vol. 205, pp. 16–24. doi: 10.1016/j.imlet.2018.11.006.
25. Gordon S., Plüddemann, A., Martinez Estrada, F. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunological Reviews*, 2014, vol. 262, no. 1, pp. 36–55. doi:10.1111/imr.12223
26. Gosselin D., Link V. M., Romanoski C. E., Fonseca G. J., Eichenfield D. Z., Spann N. J., Stender J. D., Chun H. B., Garner H., Geissmann F., Glass C. K. Environment Drives Selection and Function of Enhancers Controlling Tissue-Specific Macrophage Identities. *Cell*, 2014, vol. 159, no. 6, pp. 1327–1340. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.023.
27. Gouhar R. S., Kamel, M. M. Synthesis and Reactions of Some New Quinazoline Derivatives for In Vitro Evaluation as Anticancer and Antimicrobial Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2018, vol. 55, no. 9, pp. 2082–2089. doi: 10.1002/jhet.3248. 20.
28. Komarova Andreyanova E. S., Osterman I. A., Pletnev P. I., Ivanenkov Y. A., Majouga A. G., Bogdanov A. A., Sergiev P. V. 2-Guanidino-quinazolines as a novel class of translation inhibitors. *Biochimie*, 2017, vol. 133, pp. 45–55. doi: 10.1016/j.biochi.2016.11.008.
29. Liddiard K., Rosas, M., Davies, L. C., Jones, S. A., Taylor, P. R. Macrophage heterogeneity and acute inflammation. *European Journal of Immunology*, 2011, vol. 41, no. 9, pp. 2503–2508. doi:10.1002/eji.201141743.
30. Mendoza-Martínez C., Correa-Basurto J., Nieto-Meneses R., Márquez-Navarro A., Aguilar-Suárez R., Montero-Cortés M. D., Noguera-Torres B., Suarez-Contreras E., Galindo-Sevilla N., Rojas-Rojas A., Rodríguez-Lezama A., Hernández-Luis F. Design, synthesis and biological evaluation of quinazoline derivatives as anti-trypanosomatid and anti-plasmodial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 96, pp. 296–307. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.028.
31. Morandi, F., Horenstein, A. L., Rizzo, R., Malavasi, F. The Role of Extracellular Adenosine Generation in the Development of Autoimmune Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018, vol. 2018, pp. 1–10. doi: 10.1155/2018/7019398.
32. Olefsky J. M., Glass C. K. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Review of Physiology*, 2010, vol. 72, no. 1, pp. 219–246. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
33. Paulnock, D. M., *Macrophages, a practical approach*, Oxford University Press, 2000, 211 p.