

УДК 582.462

DOI 10.17021/2020.1.1.51.56

© А.А. Цибизова, И.Н. Тюренков, А.А. Озеров, 2020

## **ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ХИНАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ**

*Цибизова Александра Александровна*, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

*Тюренков Иван Николаевич*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации, ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

*Озеров Александр Александрович*, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com.

Исследование посвящено изучению влияния производных хиназолина 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил) хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) на фагоцитарную активность нейтрофилов на фоне иммунопатологии. Анализ полученных результатов показал, что исследуемые хиназолиновые производные способны активировать фагоцитарный процесс на фоне ЦФА-иммуносупрессии, что проявлялось в виде увеличения показателей фагоцитоза. Установлено, что хиназолиновые производные оказывают иммунокорректирующее влияние на фагоцитарное звено иммунитета на фоне экспериментальной иммунодепрессии.

*Ключевые слова:* производные хиназолина, нейтрофилы, фагоцитарная активность, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число

## **THE EFFECT OF A NEW HINAZOLINE DERIVATIVES ON THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF NEUTROPHILS**

*Tsibizova Aleksandra A.*, Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

*Tyurenkov Ivan N.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAMS, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

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

The study is devoted to the study of the effect of the hinazoline derivatives 3-(2-Benzylloxy-2-oxoethyl) hinazoline-4(3H)-on (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Naphthyl)-2-oxoethyl] quinazoline-4(3H)-one (VMA-13-04) on the phagocytic activity of neutrophils against the background of immunopathology. Analysis of the results showed that the studied quinazoline derivatives can activate the phagocytic process against the background of CFA-immunosuppression, which was manifested in the form of an increase in phagocytosis indicators. It was found that the quinazoline derivatives have an immunostimulating effect on the phagocytic link of immunity against the background of experimental immunosuppression.

*Key words:* hinazoline derivatives, neutrophils, phagocytic activity, phagocytic index, phagocytic number.

**Введение.** На сегодняшний день отмечается рост количества заболеваний, патогенетическую основу которых составляют различные иммунопатологические механизмы, приводящие к затяжному их течению и хронизации процесса [3, 8]. Установлено, что изменение иммунологической реактивности организма наблюдается как при инфекционных, аллергических, онкологических заболеваниях,

так и соматической и хирургической патологии. Доказано, что иммунные изменения часто сопровождаются нарушением функциональной активности нейтрофилов в виде снижения или патологической активации фагоцитарного процесса [6, 13, 16]. Доказано, что к затяжному или рецидивирующему течению инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии часто приводит снижение фагоцитоза. В то время как, гиперактивация данного процесса часто является основной причиной развития аутоиммунных заболеваний, в частности, псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, ревматоидного артрита и т.д. [9,10, 15, 18]. В связи с чем, разработка способов коррекции различных нарушений иммунных процессов, в том числе и фагоцитарного, является актуальной задачей современной медицины [20].

На данный момент времени особый интерес вызывают новые производные хиназолина, которые оказывают разностороннее фармакологическое действие [7, 11, 22]. Доказано, что хиназолиновые производные обладают психотропной, снотворной, метаболической, противовоспалительной, противоопухолевой и другими видами активности [2, 4, 19]. Кроме того, соединения хиназолина, наряду с перечисленными, оказывают антибактериальный, противовирусный и противогрибковый эффект [1, 12, 21]. Однако, иммуностропное действие производных хиназолина изучено недостаточно.

**Цель:** изучить влияние новых хиназолиновых производных 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил) хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях иммунной недостаточности.

**Материалы и методы исследования.** Оценку влияния новых хиназолиновых производных 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил) хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) в условиях иммунопатологии на фагоцитарную активность нейтрофилов проводили согласно методикам, указанным в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [14]. Исследования проводились на мышах линии СВА с соблюдением рекомендаций, изложенных в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях или в иных научных целях» (1997) и приказу Минздрава РФ №199н от 01.04.0216 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» [17].

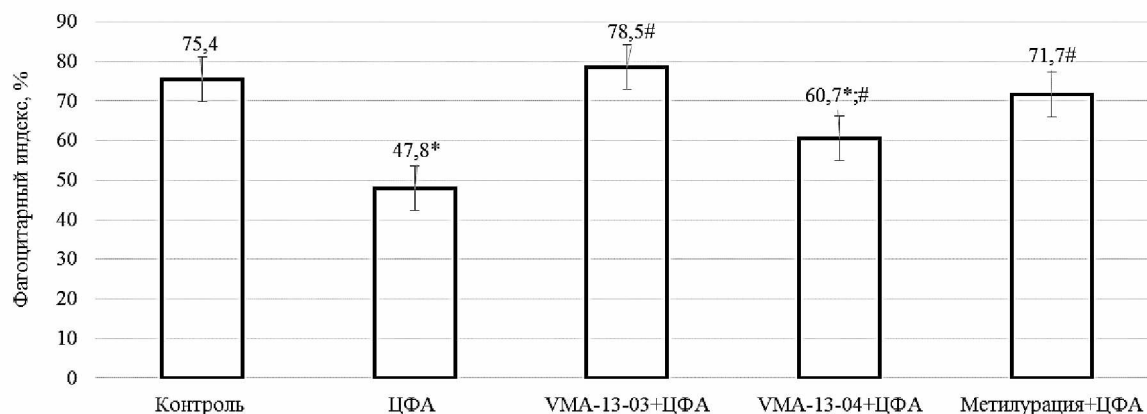
Экспериментальные животные были разделены на несколько групп: контрольную группу (контроль) составляли животные, получавшие эквивалент воды для инъекций; в контрольную группу с иммуносупрессией входили мыши, получавшие циклофосфамид (ЦФА) (ООО «Медиафарм», Россия) однократно внутривентриально в дозе 100 мг/кг; опытные группы составляли животные с циклофосфамидной иммуносупрессией, получавшие изучаемые субстанции в течение 3 дней: VMA-13-03 – в дозе 31 мг/кг и VMA-13-04 – в дозе 34 мг/кг. В качестве препарата сравнения применяли иммуностимулирующий препарат – метилурацил (ООО «Полисинтез», Россия), который вводили иммуносупрессированным мышам три дня в среднетерапевтической дозе – 25 мг/кг.

Влияние новых хиназолиновых производных 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил) хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) в условиях экспериментальной иммуносупрессии на фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали с использованием латексного теста и оценивали с помощью определения показателей фагоцитоза: количество активных нейтрофилов, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (“Microsoft”, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. (“Analyst-Soft Inc.”, США). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости  $p \leq 0,05$  [5].

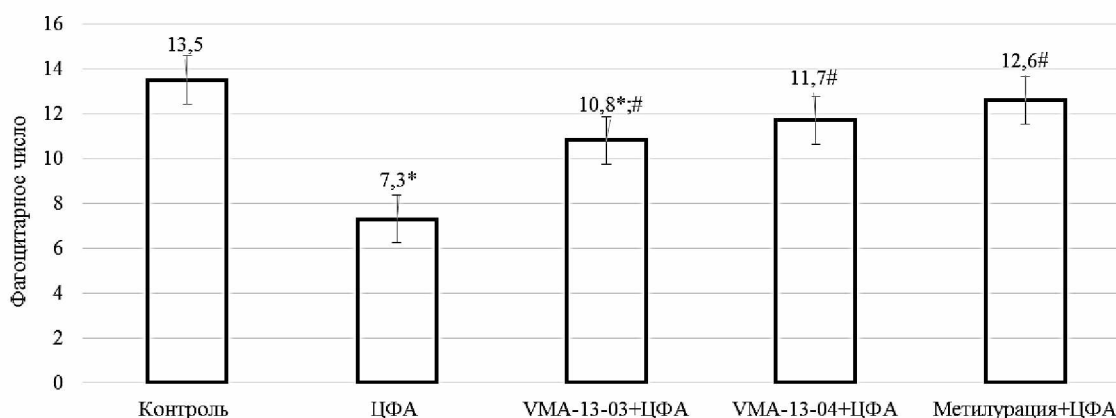
**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты изменения фагоцитарного индекса под влиянием производных хиназолина 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил) хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) в условиях экспериментальной иммуносупрессии представлены на рисунке 1.

При введении циклофосфамида наблюдалось снижение фагоцитарного индекса в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к контрольной группе, что имело статистическую значимость. Введение VMA-13-03 способствовало увеличению данного показателя в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой-ЦФА; в сравнении с интактным контролем величина показателя достигла его значений. Соединение VMA-13-04 и метилурацил вызывали сопоставимые изменения процента фагоцитов, поглотивших частицы латекса: показатель увеличился относительно иммуносупрессированной группы животных в 1,3 ( $p < 0,05$ ) и 1,5 ( $p < 0,05$ ) раз соответственно, однако значений контроля не достигли.



**Рис. 1. Изменение фагоцитарного индекса под влиянием производных хиназолина**  
Примечание: \* –  $p < 0,05$  – уровень значимости результатов относительно группы-контроль;  
# –  $p < 0,05$  – уровень значимости относительно группы-ЦФА

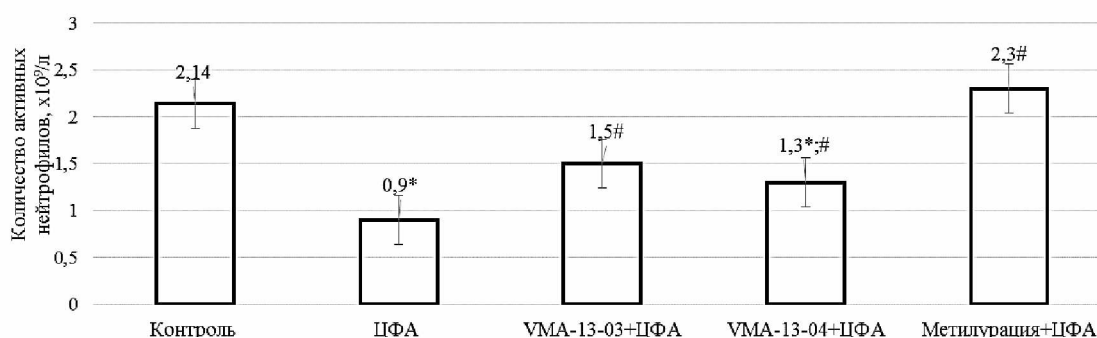
Результаты изменения фагоцитарного числа под влиянием производных хиназолина 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) в условиях экспериментальной иммуносупрессии представлены на рисунке 2.



**Рис. 2. Изменение фагоцитарного числа под влиянием производных хиназолина**  
Примечание: \* –  $p < 0,05$  – уровень значимости результатов относительно группы-контроль ;  
# –  $p < 0,05$  – уровень значимости относительно группы-ЦФА

Циклофосфамид способствовал статистически значимому снижению фагоцитарного числа в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой животных. При введении VMA-13-03 и VMA-13-04 были получены схожие результаты, а именно повышение фагоцитарного числа в сравнении с группой-ЦФА в 1,4 ( $p < 0,05$ ) и 1,6 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. Препарат сравнения показал более выраженные результаты, которые заключались в увеличении среднего количества частиц латекса, поглощенных одним нейтрофилом крови в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой иммуносупрессированных животных.

Результаты изменения количества активных нейтрофилов на фоне введения производных хиназолина 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил) хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) на фоне иммуносупрессии представлены на рисунке 3.



**Рис. 3. Изменение количества активных нейтрофилов под влиянием производных хиназолина**

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – уровень значимости результатов относительно группы-контроль;  
# –  $p < 0,05$  – уровень значимости относительно группы-ЦФА

При введении циклофосфида было отмечено понижение количества активных нейтрофилов в сравнении с интактным контролем в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Производные хиназолина VMA–13–03 и VMA–13–04 приводили к статистически значимому нарастанию количества активных нейтрофилов в 1,7 ( $p < 0,05$ ) и 1,5 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно по отношению к группе животных с иммуносупрессией. Введение препарата сравнения вызвало более выраженное увеличение количества фагоцитирующих нейтрофилов в сравнении с контролем-ЦФА, а именно в 2,6 ( $p < 0,05$ ) раза, при этом данный показатель превысил уровень контрольной группы животных.

Анализ полученных результатов показал, что исследуемые хиназолиновые производные способны активировать фагоцитарный процесс на фоне ЦФА-иммуносупрессии, что проявлялось в виде увеличения показателей фагоцитоза.

**Заключение.** Таким образом, новые производные хиназолина 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил) хи-назолин-4(3Н)-он и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3Н)-он в условиях экспериментальной циклофосфамидной иммуносупрессии оказывают иммунокорректирующее воздействие, что проявляется активацией фагоцитоза.

### Список литературы

1. Александрова, Л. А. Новые 5-модифицированные пиримидиновые нуклеозиды – ингибиторы роста микобактерий / Л. А. Александрова, Э. Р. Шмаленюк, С. Н. Кочетков, В. В. Ерохин, Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова // *Acta naturae*. – 2010. – Т. 2, № 1 (4). – С. 115–118.
2. Арчакова, Ю. В. Спектр психофармакологических свойств новых производных [4-оксохиназолин-3(4н)-ил]уксусной кислоты / Ю. В. Арчакова, Е. Г. Глухова, Е. Н. Шматова, Е. А. Солодунова, И. Н. Тюренков, М. С. Новиков, А. А. Озеров // *Успехи современного естествознания*. – 2016. – № 3. – С. 9–12.
3. Башкина, О. А. Иммунокорректирующие препараты в профилактике заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей / О. А. Башкина, Е. В. Красилова, А. В. Бойко // *Инфекционные болезни*. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 24–29.
4. Гимадиева, А. Р. Синтез и биологическая активность производных пиримидина / А. Р. Гимадиева, Ю. Н. Чернышенко, А. Г. Мустафин, И. Б. Абдрахманов // *Башкирский химический журнал*. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 5–21
5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с
6. Земсков, А. М. Особенности и алгоритмы иммунокоррекции / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Земскова, В. И. Золоедов, Р. И. Сепиашвили // *Аллергология и иммунология*. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 180–185.
7. Измайлова, А. Х. Препараты пиримидинового ряда в экспериментальных и клинических исследованиях / А. Х. Измайлова, Д. Х. Шакирова, А. Г. Измайлов // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. – Т. 6, приложение 2. – С. 31–34.
8. Казмирчук, В. Е. Иммунодефицитная и иммунозависимая патология: проблема причины и следствия / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковальчук // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2008. – № 4. – С. 15–22.
9. Козлов, В. А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний / В. А. Козлов // *Медицинская иммунология*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 7–15.
10. Козловская, Л. В. Клиническая эффективность и безопасность аминохинолиновых производных при системной красной волчанке / Л. В. Козловская, С. В. Моисеев, И. В. Рогова // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2010. – Т. 19, № 1. – С. 78–83.

11. Кузнецова, О. С. Иммунофармакологические свойства нового производного 5-оксипиримидина СНК-411 / О. С. Кузнецова, А. В. Таллерова, С. В. Никитин, Л. П. Коваленко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 4. – С 6–9.
12. Лазарева, Д. Н. Оксиметилурацил (иммурег) – стимулятор иммунитета / Д. Н. Лазарева, Е. К. Алехин, В. В. Плечев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 70–75.
13. Масляно, Р. П. Сучасні уявлення про фагоцитоз / Р. П. Масляно, С. С. Грабовський, О. С. Грабовська // Біологія тварин. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 63-69.
14. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: в 2 ч. / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев, О. Л. Верстакова, М. В. Журавлева, В. К. Лепяхин, Н. В. Коробов, В. А. Меркулов, С. Н. Орехов, И. В. Сакаева, Д. Б. Утешев, А. Н. Яворский – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.
15. Мифтахова, А. М. Фагоцитоз и оценка его нарушений / А. М. Мифтахова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1-1. – С. 74b.
16. Моисеева, Е. Г. Характеристика фагоцитоза и апоптоз нейтрофилов при аллергическом воспалении / Е. Г. Моисеева, А. В. Пасечник, М. С. Михеева, Г. А. Дроздова // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 7. – С. 38-39.
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». – Режим доступа: <http://https://rg.ru/2016/09/02/minzdrav-prkaz199-site-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 30.05.2017.
18. Саляева, Л. А. Фагоцитарная активность нейтрофилов и индекс завершенности фагоцитоза в крови больных болезнью Рейтера / Л. А. Саляева // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 11. – С. 97–972.
19. 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. 10, № 1. – С. 12–29.
20. Сепиашвили, Р. И. Иммунореабилитология на рубеже веков / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 58-63.
21. Тюренков, И. Н. Иммуотропные свойства карбонильного производного хиназолина / И. Н. Тюренков, А. А. Цибизова, М. А. Самотруева, А. А. Озеров // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 81–88.
22. Цибизова, А. А. Фармакологическая активность производных бензодиазина / А. А. Цибизова, М. А. Самотруева, В. Б. Ковалев, И. Н. Тюренков // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 27–43.

## References

1. Aleksandrova L. A., Shmalenyuk E. R., Kochetkov S. N., Erokhin V. V., Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Chernousova L. N. Novye 5-modifitsirovannye pirimidinovyie nukleozidy – inhibitory rosta miko-bakteriy [New 5-modified pyrimidine nucleosides - inhibitors of mycobacterial growth]. Acta naturae, 2010, vol. 2, no. 1 (4), pp. 115–118.
2. Archakova Yu. V., Glukhova E. G., Shmatova E. N., Solodunova E. A., Tyurenkov I. N., Novikov M. S., Ozerov A. A. Spektr psikhofarmakologicheskikh svoystv novykh proizvodnykh [4-oksokhinazolin-3(4n)-il]juksusnoy kisloty [Facilities provided psychotropic properties of new derivatives of [4-oxoindole-3(4h)-yl]acetic acid]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [The success of modern science], 2016, no. 3–0, pp. 9–12.
3. Bashkina O. A., Krasilova E. V., Boyko A. V. Immunokorrigiruyushchie preparaty v profilaktike zabolovaniy respiratornogo trakta u chasto boleyushchikh detey [Immunocorrecting drugs in the prevention of diseases of respiratory tract in frequently ill children] Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2004, vol. 2, no 1, pp. 24-29.
4. Gimadieva A. R. Chernyshenko Yu. N., Mustafin A. G., Abdrakhmanov I. B. Sintez i biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidina [Synthesis and biological activity of the pyrimidine derivatives]. Bashkirskiy khimicheskii zhurnal [Bashkir Chemistry Journal], 2007, vol. 14, no. 3, pp. 5–21.
5. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medicobiological statistics]. Moscow, Practice, 1999, 459 p
6. Zemskov A. M., Zemskov V. M., Zemskova V. A., Zolodov V. I., Sepiashvili R. I. Osobennosti i algoritmy im-munokorreksii [Features and algoritmi immune]. Allergologiya i immunologiya [Allergy & immunology], 2016, vol. 17, no. 3, pp. 180–185.
7. Izmaylova A. Kh., Shakirova D. Kh., Izmaylov A. G. Preparaty pirimidinovogo ryada v eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniyakh [Pyrimidine preparations in experimental and clinical studies] Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of modern clinical medicine], 2013, vol. 6, pp. 31–34.
8. Kazmirchuk V. E., Koval'chuk L. V. Immunodefitsitnaya i immunozavisimaya patologiya: problema prichiny i sledstviya [Immunodeficiency and immune-dependent pathology: the problem of cause and effect] Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya [Immunopathology, Allergology, Infectology], 2008, no. 4, pp. 15–22.
9. Kozlov V. A. Kletki-supressory – osnova immunopatogeneza autoimmunnykh zabolovaniy [Suppressor cells are the basis of immunopathogenesis of autoimmune diseases] Meditsinskaya immunologiya [Medical immunology], 2016, Vol. 18, no. 1, pp. 7–15.

10. Kozlovskaya L. V., Moiseev S. V., Rogova I. V. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' aminokhino-  
linovykh proizvodnykh pri sistemnoy krasnoy volchanke [Clinical efficacy and safety aminohinolinovogo derivatives in  
systemic lupus erythematosus] Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Клиническая фармакология и терапия],  
2010, vol. 19, no. 1, pp. 78–83.
11. Kuznetsova O. S., Tallerova A. V., Nikitin S. V., Kovalenko L. P. Immunofarmakologicheskie svoystva no-  
vogo proizvodnogo 5-oksipirimidina SNK-411 [Immunopharmacological properties of the new 5- oxyrimidine deriv-  
ative SNK-411] Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology], 2015,  
Vol. 78, no. 4, pp 6–9.
12. Lazareva D. N., Alekhin E. K., Plechev V. V. Oksimetiluratsil (immureg) – stimulyator immuniteta [Ох-  
ymethyluracil (immured) is a stimulator of immunity] Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bash-  
kortostan], 2007, Vol. 2, no. 6, pp. 70–75.
13. Maslyanko R. P., Grabovskiy S. S., Grabovs'ka O. S. Suchasni uyavleniya pro fagotsitoz [Modern ideas  
about phagocytosis] Biologiya tvarin [Animal biology], 2013, Vol. 15, no. 3, pp. 63–69.
14. Mironov A. N., Bunatyan N. D., Vasil'ev A. N., Verstakova O. L., Zhuravleva M. V., Lepahin V. K.,  
Korobov N. V., Merkulov V. A., Orehov S. N., Sakaeva I. V., Uteshev D. B., Javorskiy A. N. Rukovodstvo po  
provedeniyu doklinich-eskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' I [The guidelines for preclinical studies of  
pharmaceuticals. Part I]. Moscow, Grif i K, 2012, 944 p.
15. Miftakhova, A. M. Fagotsitoz i otsenka ego narusheniy [Phagocytosis and assessment of its disorders]  
Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International journal of applied and fundamen-  
tal research], 2012, no. 1–1, pp. 74b.
16. Moiseeva E. G., Pasechnik A. V., Mikheeva M. S., Drozdova G. A. Kharakteristika fagotsitoza i apoptoz  
neitrofillov pri allergicheskom vospalenii [Characteristics of phagocytosis and apoptosis of neutrophils in allergic in-  
flammation] Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in modern natural science], 2005, no 7, pp. 38–39.
17. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 01.04.2016 № 199n “Ob utverzhenii  
pravil nadlezhashchey laboratornoy praktiki” [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from  
01.04.2016 № 199n “About approval of rules of good laboratory practice”]. Available at: [http://  
https://rg.ru/2016/09/02/minzdrav-prikaz199-site-dok.html](http://https://rg.ru/2016/09/02/minzdrav-prikaz199-site-dok.html) / (accessed 30.05.2017).
18. Salyaeva, L. A. Fagotsitarnaya aktivnost' neytrofilov i indeks zavershennosti fagotsitoza v krovi bol'nykh  
boleznyu reytera [Phagocytic activity of neutrophils and phagocytosis completion index in the blood of patients with  
Reiter's disease] Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in modern natural science], 2005, no. 11, pp. 97–972.
19. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Farma-  
kologicheskaya ak-tivnost' proizvodnykh pirimidinov [The pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. Astra-  
khanskiy med-itsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 1, pp. 12–29.
20. Sepiashvili, R. I. Immunoreabilitologiya na rubezhe vekov [Immunorehabilitologists at the turn of the centu-  
ry] Allergologiya i immunologiya [Allergology and immunology], 2015, Vol. 16, no. 1, pp. 58–63.
21. Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A. Immunotropnye svoystva karbonil'nogo  
proizvodnogo khinazolina [mmunotropic properties of the carbonyl derivative of hinazoline] Astrakhanskiy med-  
itsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 2, pp. 81–88.
22. Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Kovalev V. B., Tyurenkov I. N. Farmakologicheskaya aktivnost' pro-  
izvodnykh benzodiazina [Pharmacological activity of benzodiazepine derivatives] Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal  
[Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 4, pp. 27–43.