

М.К. Ибраев^{1*}, З.Т. Шульгау², О.А. Нуркенов³,
А.Т. Такибаева⁶, Ж.Б. Рахимберлинова⁷, М.Б. Исабаева⁵

¹Карагандинский университет им. Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан

²Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Казахстан

³Институт органического синтеза и углекислоты РК, Караганда, Казахстан

^{3,6,7}Карагандинский технический университет им. А. Сагинова, Караганда, Казахстан

⁵Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

(E-mail: ²shulgau@biocenter.kz, ³nurkenov_oral@mail.ru, ⁶altynarai81@mail.ru, ⁷kargtu_tss@mail.ru, ⁵missabaeva@mail.ru)

^{1*}Автор для корреспонденции: mkibr@mail.ru

Изучение гемореологической активности гетероциклических
производных цитизина на модели синдрома
повышенной вязкости крови *in vitro*

Аннотация. В статье приведены результаты оценки гемореологической активности гетероциклических производных цитизина на модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro*. Синдром повышенной вязкости крови в условиях *in vitro* воспроизводили инкубацией крови при температуре 43,0°C в течение 60 минут. В качестве объектов исследования был взят ряд гетероциклических производных алкалоида цитизин, обладающего высокой биологической активностью. Установлено, что инкубирование крови в вышеуказанных условиях приводит к достоверному повышению вязкости крови при различной скорости вращения шпинделя от 2 с⁻¹ до 40 с⁻¹, что свидетельствует о формировании гипервязкости крови. Среди 5 изученных образцов 3 образца 4-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]цитизин, 4-[(3-метил-5-[(4-хлорфенил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]цитизин и 4-[(3-метил-5-[(2-гидрокси-5-бромфенил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]цитизин проявили способность снижать вязкость крови на модели гипервязкости крови *in vitro*.

Ключевые слова: алкалоид цитизин, гемореологическая активность, инкубирование, гипервязкость крови, *in vitro*.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-6771-2022-140-3-19-31>

Введение

Цитизин и его производные привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру биологической активности (спазмолитической, холинэргической, анальгетической), которая обусловлена его высоким сродством к никотин-ацетилхолиновым нейрорецепторам (nAChRs) [1]. В последнее время предпринимаются попытки создания на его основе средств для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона и некоторых других расстройств ЦНС.

Цитизин оказывает возбуждающее действие на ганглии вегетативного отдела нервной системы и в настоящее время он используется в медицинской практике в качестве дыхательного analeptika в виде 0,15 %-го водного раствора, известного под названием «Цититон» (*Cytitonum*) [2]. Характерным свойством цитизина является способность его возбуждать дыхание, связанная с рефлекторной стимуляцией дыхательного центра усиленными импульсами, поступающими от каротидных клубочков. Одновременное возбуждение симпатических узлов и надпочечников приводит к повышению артериального давления. В связи с этим цитизин рекомендуют использовать в случаях остановки дыхания при хирургических операциях, асфиксии, для усиления дыхания и сердечной деятельности при интоксикации.

Модификация хинолизидинового алкалоида цитизина открывает широкие возможности для поиска высокоэффективных, избирательных, стереоспецифичных биологически активных веществ.

Патологические изменения реологических свойств крови играют значительную роль в развитии таких заболеваний, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, диабет и др. [3-6]. Несмотря на то, что за последнее время достигнут значительный прогресс в изучении механизмов гемореологических нарушений арсенал средств фармакологической коррекции незначителен [7]. К наиболее эффективным препаратам относятся такие препараты, как пентоксифиллин, клопидогрел, тиклопидин, аспирин, гиполипидемические средства. Однако недостаточная эффективность и наличие нежелательных эффектов (диспепсические явления, кишечные кровотечения, кожные геморрагии, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз) ограничивают их применение [8]. В связи с этим представляет интерес поиск новых химических соединений для разработки активных гемореологических препаратов, в частности, исследование гемореологической активности нового класса биологически активных соединений – производных алкалоида цитизин.

В проведенных на базе «Национального центра биотехнологии» КН МОН РК исследованиях было установлено наличие гемореологической активности среди производных алкалоида цитизин, что делает данный класс веществ перспективным для поиска среди них новых корректоров гемореологических нарушений.

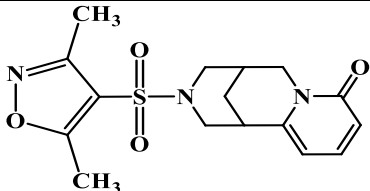
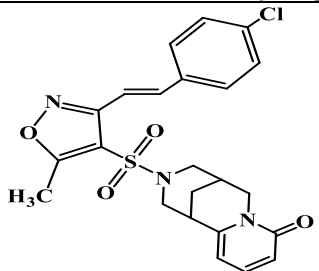
Целью настоящей работы являются изучение действия новых производных лупинина на реологические показатели крови для определения стратегии направленного поиска веществ, выбор наиболее активного соединения для углубленного изучения его специфической активности.

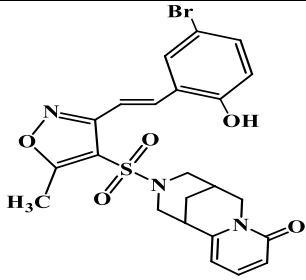
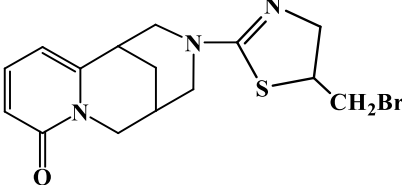
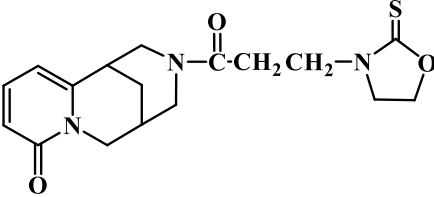
Методы исследования

Объекты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Маркировка (название) образцов для проведения *in vitro* биологического скрининга на гемореологическую активность

№ пп	Внутренний шифр	Структурная формула и название
1	MIN-1	 <p>4-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-сульфони]цитизин</p>
2	MIN-2	 <p>4-[(3-метил-5-((4-хлорфенил)этенил)-1,2-оксазол-4-ил)сульфони]цитизин</p>

3	MIN-3	 <p>4-[(3-метил-5-((2гидрокси-5бромфенил)этенил)-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]цитизин</p>
4	МКМ-5	 <p>N-Цитизино-5-бромметил-1,3-тиазолин</p>
5	МКМ-18	 <p>Цитизинид 3-(оксазолидин-2-тион) пропионовой кислоты</p>
6	Препарат сравнения	Пентоксифиллин

Для первичной оценки гемореологической активности исследуемых образцов веществ была использована модель гипервязкости крови *in vitro*, при которой инкубация проб крови в течение часа сопровождалась повышением вязкости крови за счет усиления агрегации эритроцитов и снижения их деформируемости. Характер и выраженность сдвигов отдельных гемореологических показателей на этой модели сопоставимы с изменениями, возникающими при ряде патологических состояний, что позволяет использовать ее для отбора средств, проявляющих гемореологические свойства [9].

Синдром повышенной вязкости крови (СПВК) в условиях *in vitro* воспроизводили инкубацией крови при температуре 43,0 °С в течение 60 минут. Вязкость крови измеряли на ротационном вискозиметре BrookfieldDV2T при различных скоростях вращения шпинделя (40, 20, 12, 8, 6, 4, 2 с⁻¹).

После забора крови у лабораторных животных (самцы крыс Wistar) определяли исходную вязкость крови, а затем пробы крови инкубировали с испытуемыми веществами при температуре 43,0 °С в течение 60 мин и затем производили измерение исследуемых показателей. Кровь инкубировали с исследуемыми объектами, растворенными в ДМСО, конечная концентрация веществ составляла 10⁻⁴ г/мл крови. Контролем служили пробы крови, в которые добавляли растворитель ДМСО в эквиобъемном количестве. Инкубация крови в течение 1 часа в этих условиях сопровождалась формированием СПВК [7].

Обсуждение результатов

В экспериментах по исследованию гемореологической активности образцов установлено, что инкубирование крови в течение 60 минут при температуре 43,0 °С приводит к достоверному повышению вязкости крови при различной скорости вращения шпинделя от 2 с⁻¹ до 60 с⁻¹, что свидетельствует о формировании гипервязкости крови.

В таблицах 2-6 и на рисунках 1-5 приведены результаты скрининга 5 представленных субстанций на предмет наличия гемореологической активности на модели гипервязкости крови *in vitro*.

Таблица 2

Влияние образца MIN-1 на вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя на модели гипервязкости крови *in vitro*

Исследуемый показатель	Вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя, обороты в минуту							
	2	4	6	8	12	20	40	60
Исходная вязкость, n=2	2,71±0,05	2,25±0,02	2,05±0,01	1,80±0,04	1,68±0,04	1,45±0,02	1,30±0,06	1,27±0,05
Вязкость крови через 1 час инкубации и при 43 °С в контроле, n=4	8,75±0,26 p1=0,0001	7,05±0,14 p1=0,0002	5,30±0,07 p1=0,00001	4,46±0,10 p1=0,0001	3,65±0,29 p1=0,0113	3,33±0,42 p1=0,0420	3,01±0,37 p1=0,0368	2,85±0,41 p1=0,0627
Вязкость крови через 1 час инкубации и при 43 °С, пробы с MIN-1, n=4	6,83±0,10 p1=0,0001 p2=0,0005	5,21±0,06 p1=0,0001 p2=0,0002	4,74±0,08 p1=0,00003 p2=0,0021	3,81±0,08 p1=0,0001 p2=0,0018	3,01±0,26 p1=0,0261 p2=0,1511	2,67±0,19 p1=0,0118 p2=0,2044	2,32±0,15 p1=0,0109 p2=0,1332	2,17±0,10 p1=0,0040 p2=0,1580
Примечание: n – количество проб в группе; p – уровень значимости; p1<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями; p2<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольных пробах								

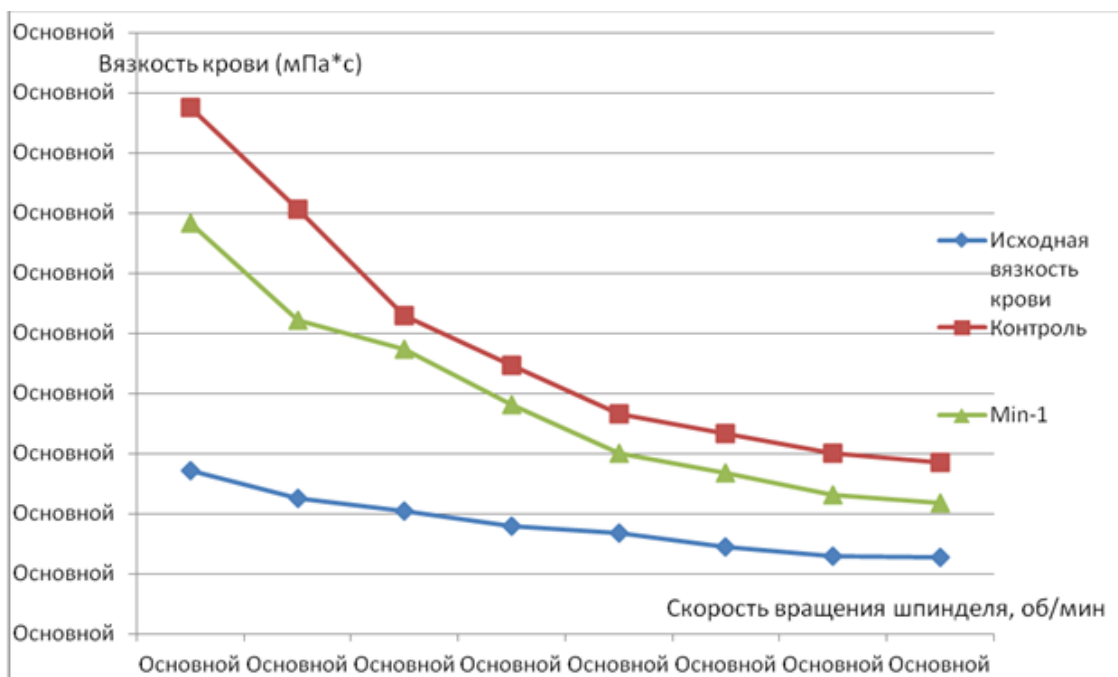


Рисунок 1. Гемореологическая активность соединения MIN-1

Таблица 3

Влияние образца MIN-2 на вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя на модели гипервязкости крови *in vitro*

Исследуемый показатель	Вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя, обороты в минуту							
	2	4	6	8	12	20	40	60
Исходная вязкость, n=2	2,53±0,08	2,11±0,04	1,79±0,01	1,67±0,02	1,49±0,03	1,29±0,03	1,02±0,01	0,95±0,02
Вязкость крови через 1 час инкубации и при 43 С° в контроле, n=4	8,39±0,34 p1=0,0003	5,99±0,22 p1=0,0003	5,11±0,25 p1=0,0009	3,39±0,09 p1=0,0002	2,64±0,04 p1=0,0001	2,13±0,01 p1=0,00001	1,68±0,04 p1=0,0005	1,45±0,03 p1=0,0007
Вязкость крови через 1 час инкубации и при 43 С°, пробы с MIN-2, n=4	7,76±0,67 p1=0,0064 p2=0,4350	5,45±0,45 p1=0,0076 p2=0,3215	3,74±0,10 p1=0,0002 p2=0,0023	3,20±0,10 p1=0,0005 p2=0,2050	2,55±0,05 p1=0,0001 p2=0,1702	2,06±0,04 p1=0,0002 p2=0,1157	1,49±0,06 p1=0,0061 p2=0,0377	1,12±0,05 p1=0,1015 p2=0,0020
Примечание: n – количество проб в группе; p – уровень значимости; p1<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями; p2<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольных пробах								

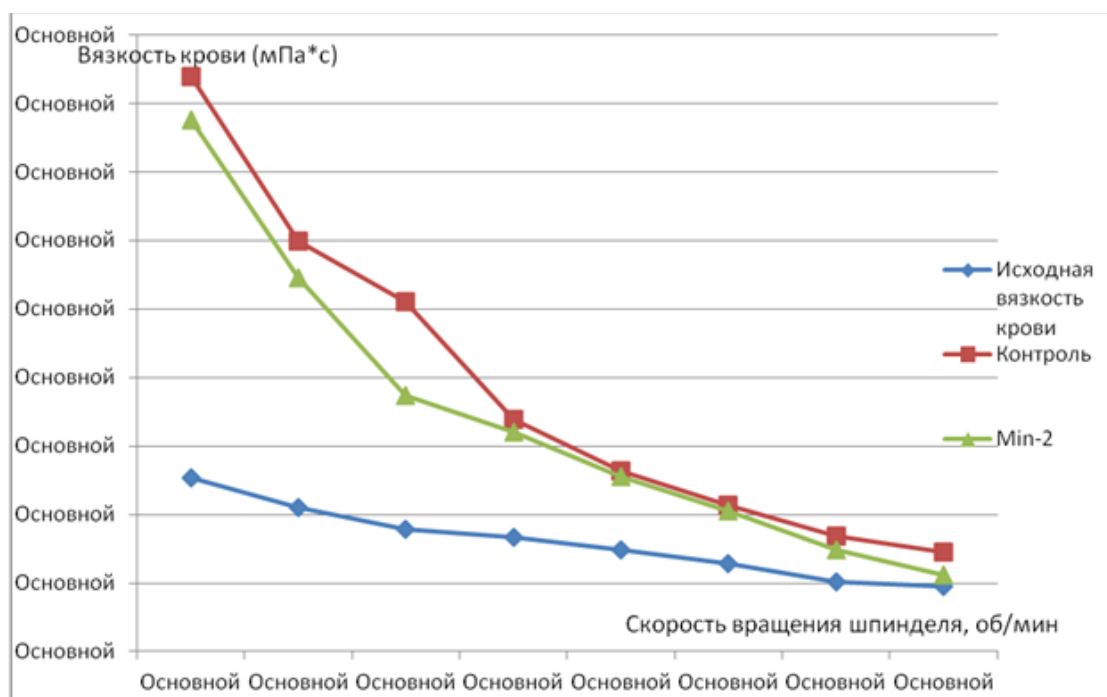


Рисунок 2. Гемореологическая активность соединения MIN-2

Таблица 4

Влияние образца MIN-3 на вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя на модели гипервязкости крови *in vitro*

Исследуемый показатель	Вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя, обороты в минуту							
	2	4	6	8	12	20	40	60
Исходная вязкость, n=2	2,21±0,01	2,05±0,13	1,88±0,23	1,75±0,21	1,41±0,06	1,21±0,06	1,03±0,09	0,94±0,02
Вязкость крови через 1 час инкубации при 43 С° в контроле, n=4	8,17±0,06 p1=0,00000 03	5,61±0,17 p1=0,000 2	4,23±0,32 p1=0,0089	3,44±0,06 p1=0,0005	3,10±0,07 p1=0,000 1	2,79±0,16 p1=0,002 8	2,46±0,19 p1=0,007 3	2,09±0,04 p1=0,000 03
Вязкость крови через 1 час инкубации при 43 С°, пробы с MIN-3, n=4	6,30±0,58 p1=0,0091 p2=0,0180	4,68±0,31 p1=0,004 8 p2=0,037 5	3,64±0,08 p1=0,0007 p2=0,1185	3,18±0,13 p1=0,0037 p2=0,1273	2,68±0,21 p1=0,015 7 p2=0,099 2	2,44±0,23 p1=0,022 9 p2=0,249 5	2,02±0,03 p1=0,000 2 p2=0,059 4	1,84±0,06 p1=0,000 6 p2=0,011 4
Примечание: n – количество проб в группе; p – уровень значимости; p1<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями; p2<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольных пробах								

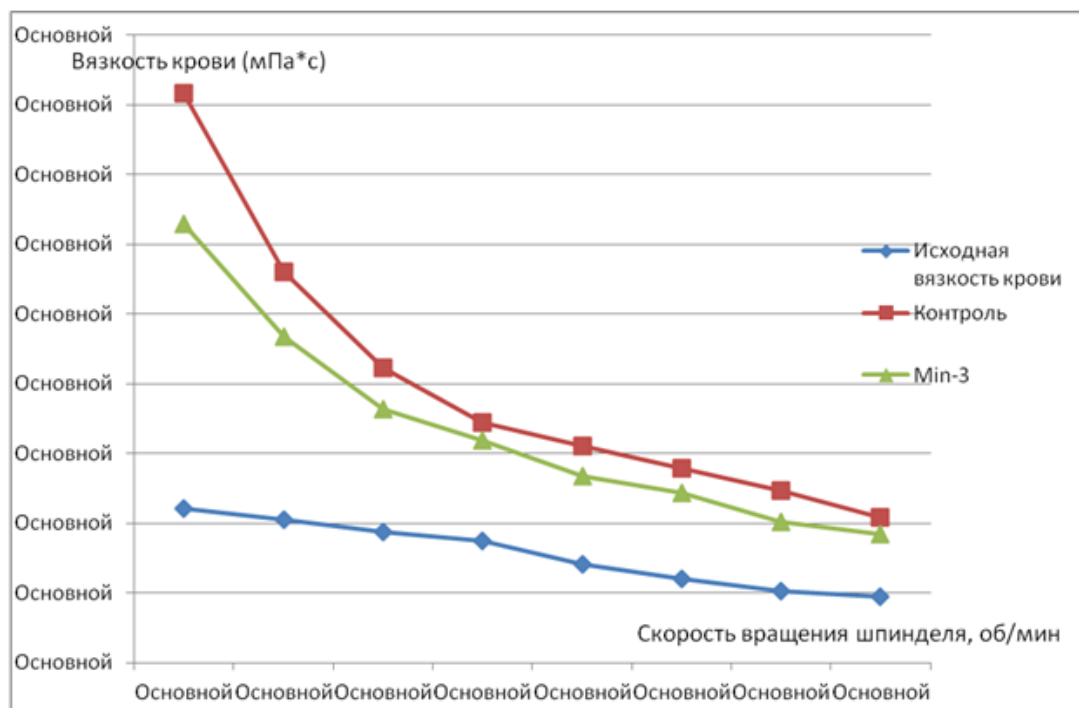


Рисунок 3. Гемореологическая активность соединения MIN-3

Таблица 5

Влияние образца МКМ-5 на вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя на модели гипервязкости крови *in vitro*

Исследуемый показатель	Вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя, обороты в минуту							
	2	4	6	8	12	20	40	60
Исходная вязкость, n=2	2,76±0,42	2,61±0,44	2,56±0,45	2,18±0,18	1,85±0,29	1,63±0,40	1,54±0,43	1,43±0,50
Вязкость крови через 1 час инкубации и при 43 С° в контроле, n=4	8,44±0,13 p1=0,0001	6,01±0,13 p1=0,0005	4,61±0,06 p1=0,0020	3,40±0,16 p1=0,0094	2,91±0,15 p1=0,0217	2,27±0,05 p1=0,0662	2,05±0,10 p1=0,1680	1,84±0,20 p1=0,3830
Вязкость крови через 1 час инкубации и при 43 С°, пробы с МКМ-5, n=4	8,38±0,18 p1=0,0001 p2=0,7782	5,94±0,09 p1=0,0004 p2=0,6573	4,32±0,22 p1=0,0140 p2=0,2445	3,26±0,06 p1=0,0016 p2=0,4340	2,92±0,16 p1=0,0219 p2=0,9650	2,36±0,21 p1=0,1423 p2=0,6964	1,99±0,20 p1=0,3214 p2=0,8140	1,82±0,27 p1=0,4747 p2=0,9654

Примечание:

n – количество проб в группе; p – уровень значимости;

p1<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями;

p2<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольных пробах

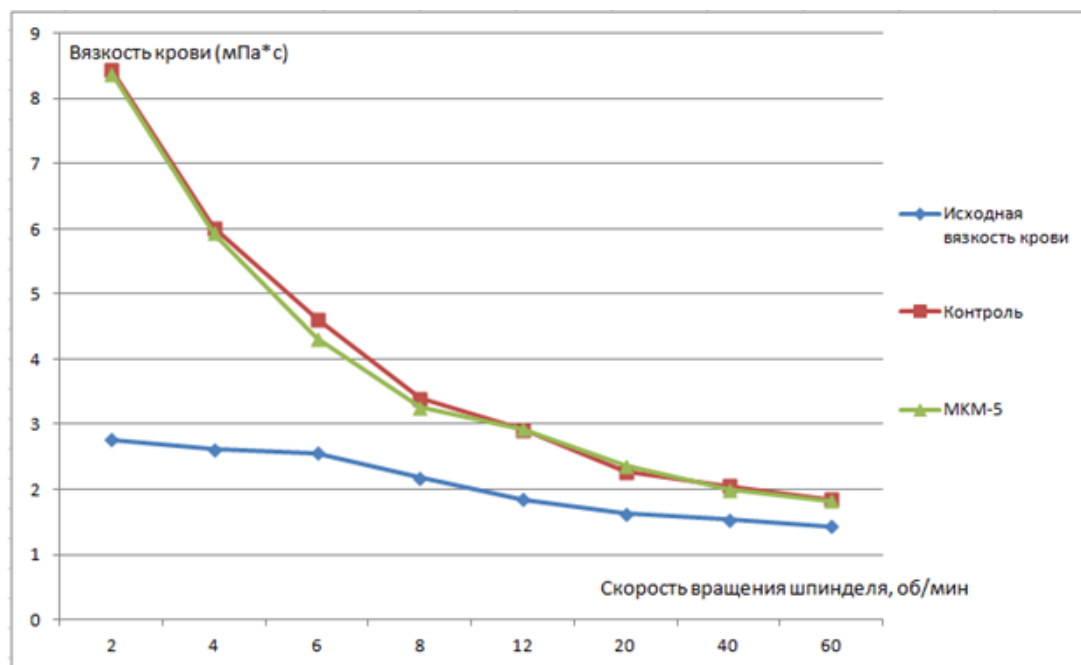


Рисунок 4. Гемореологическая активность соединения МКМ-5

Таблица 6

Влияние образца МКМ-18 на вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя на модели гипервязкости крови *in vitro*

Исследуемый показатель	Вязкость крови (мПа*с) при различной скорости вращения шпинделя, обороты в минуту							
	2	4	6	8	12	20	40	60
Исходная вязкость, n=2	3,24±0,87	3,15±0,85	2,75±0,51	2,62±0,49	2,23±0,12	2,17±0,07	2,11±0,07	2,07±0,04
Вязкость крови через 1 час инкубации и при 43 С° в контроле, n=4	6,87±0,93 p1=0,0719	5,57±0,83 p1=0,1460	4,82±0,95 p1=0,2281	4,02±0,62 p1=0,2220	3,64±0,50 p1=0,1372	2,94±0,16 p1=0,0337	2,77±0,16 p1=0,0550	2,61±0,23 p1=0,1833
Вязкость крови через 1 час инкубации и при 43 С°, пробы с МКМ-18, n=4	9,70±0,74 p1=0,0062 p2=0,0542	7,83±0,20 p1=0,0015 p2=0,0378	6,65±0,24 p1=0,0013 p2=0,1116	5,25±0,05 p1=0,0011 p2=0,0931	4,66±0,075 p1=0,00005 p2=0,0905	3,29±0,02 p1=0,00002 p2=0,0672	3,19±0,01 p1=0,0002 p2=0,0403	3,13±0,01 p1=0,001 p2=0,0599

Примечание:

n – количество проб в группе; p – уровень значимости;

p1<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями;

p2<0,05 – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольных пробах

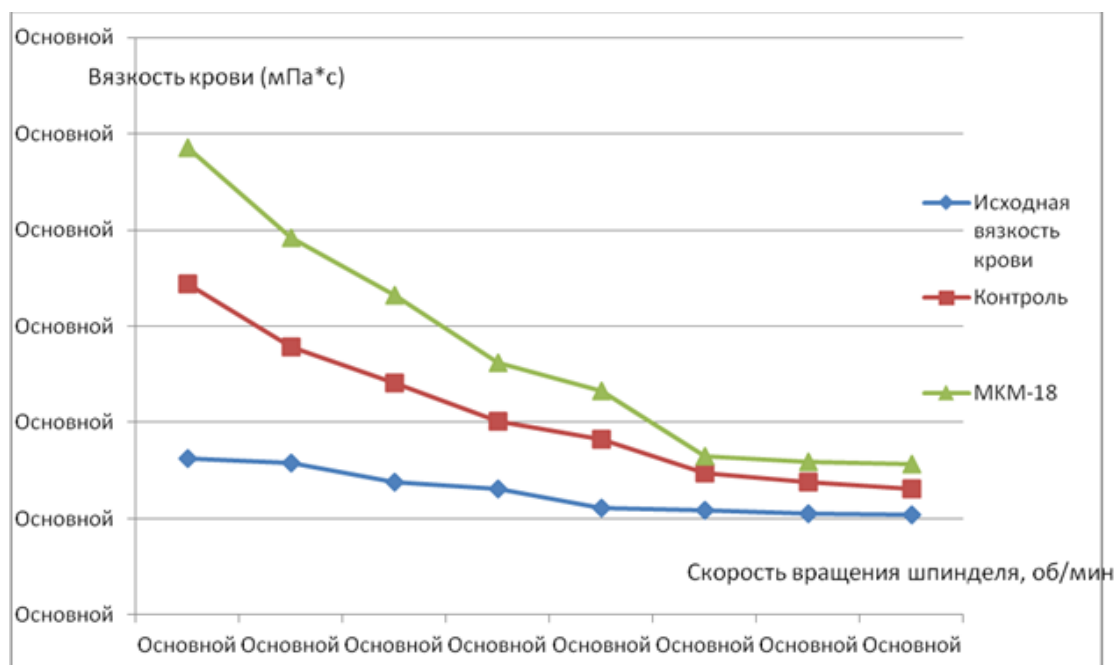


Рисунок 5. Гемореологическая активность соединения МКМ-18

Впервые термин «синдром повышенной вязкости крови» предложил L. Dintenfass [10]. Специфических проявлений СПВК не имеет, поэтому его диагностика возможна только при проведении специальных лабораторных исследований [11]. Вязкость крови определяется состоянием макрореологических показателей – объемной концентрацией клеток крови (гематокритом), вязкостью плазмы (зависит от типа и концентрации белков) и параметрами клеточной реологии – деформируемостью (зависит от вязкости мембраны и внутреннего содержимого) и агрегацией эритроцитов. Вязкость крови может повышаться в результате увеличения гематокрита, повышения вязкости плазмы (преимущественно за счет возрастания в ней фибриногена и других белков с большой молекулярной массой), увеличения агрегации и снижения деформируемости эритроцитов (за счет возрастания вязкости содержимого эритроцитов и/или вязкости мембран клеток) [11, 12]. Показатели вязкости крови на высоких скоростях сдвига преимущественно определяются деформируемостью эритроцитов, вязкость крови на низких скоростях сдвига преимущественно зависит от агрегации эритроцитов [3, 13].

При инкубации крови наблюдалось повышение ее вязкости во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига. Исследуемые образцы MIN-1, MIN-2 и MIN-3 проявили гемореологическую активность, ограничивая рост вязкости крови во всем изучаемом диапазоне скоростей сдвига. Можно сделать предположение, что образцы MIN-1, MIN-2 и MIN-3 способны влиять как на деформируемость эритроцитов, так и на их агрегационные свойства.

Исходную вязкость крови каждого животного измеряли однократно, вязкость крови после инкубации измеряли в двух пробах от каждого животного, как в контрольных, так и в опытных пробах. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Excel. Полученные результаты представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения».

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами по обращению с животными, на основе стандартных операционных процедур, которые соответствуют правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования проекта «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированного с эндокринной патологией» одобрен 07 августа 2020 года Локальной этической комиссией Национального центра биотехнологии.

Заключение

Среди 5 изученных образцов 3 образца **MIN-1**, **MIN-2** и **MIN-3** проявили способность снижать вязкость крови на модели гипервязкости крови *in vitro*. Из представленных данных мы видим, что образцы **MIN-1**, **MIN-2** и **MIN-3** не уступают препарату сравнения пентоксифиллину в проявлении гемореологических эффектов на модели гипервязкости крови *in vitro*.

Работа выполнена в рамках грантового проекта ИРН № AP08052014 Комитета науки Министерства науки и высшего образования РК.

Список литературы

1. Садыков А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. Алкалоиды хинолизидинового ряда. – Москва: Наука, 1975. – 41-79 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. –15-е изд. – Москва: ООО РИА «Новая волна», 2007. – 223 с.
3. Габриелян Э.С., Акопов С.Э. Клетки крови и кровообращение. – Ереван: Айастан, 1985. – 400 с.
4. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Роль гемостаза и реологии крови в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1986. – № 5. – С. 8-14.
5. Муравьев А.В., Чепоров С.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови). – Ярославль: Изд-во ЯГПУ, 2009. – 178 с.
6. Покалев Г.М., Китаева Н.Д., Шабанов В.А., Левин Г.Я. Микроциркуляция и реология сердечно-сосудистых заболеваний: физиологические, клинические и фармакологические аспекты // Кардиология. – 1983. – № 11. – С.89-92.
7. Плотников М.Б., Колтунов А.А., Алиев О.И. Метод отбора лекарственных веществ, влияющих на реологические свойства крови *in vitro* // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – № 6. – С. 57-58.
8. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. – Москва: Медицина, 2003. – 544 с.
9. Плотников М.Б., Колтунов А.А., Алиев О.И. Метод отбора лекарственных веществ, влияющих на реологические свойства крови *in vitro* // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – № 6. – С. 57-58.
10. Dintenfass L. Rheology of blood in diagnostic and preventative medicine. – London, 1976. – 328 p.

11. Ройтман Е.В. Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 5. – С. 25-32.
12. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 3. – С. 13-27.
13. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин И.Х. Реология крови. – Москва: Наука, 1982. – 268 с.

М.К. Ибраев¹, З.Т. Шульгау², О.А. Нуркенов^{3,4}, А.Т. Такибаева⁴, Ж.Б. Рахимберлинова⁴, М.Б. Исабаева⁵

¹Е.А. Букетов атындағы Қарағанды университеті, Қарағанды, Қазақстан

²Ұлттық биотехнология орталығы Нұр-Сұлтан, Қазақстан

³ҚР Органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

⁴А. Сағынов атындағы Қарағанды техникалық университеті, Қарағанды, Қазақстан

⁵Медицина университеті Қарағанды, Қарағанды, Қазақстан

Гетероциклдік туындылардың гемореологиялық белсенділігін зерттеудегі қан тұтқырлығы жоғары синдромының моделіндегі цитизин *in vitro*

Аңдатпа. Мақалада гетероциклдік цитизин туындыларының гемореологиялық белсенділігіндегі қан тұтқырлығы жоғары синдромының *in vitro* моделіне бағалау нәтижелері келтірілген. *In vitro* жағдайында қанның жоғары тұтқырлығы синдромын 43,0°C температурада 60 минут ішінде, қанның инкубациясымен қалпына келтіреді. Зерттеу объектілері ретінде биологиялық белсенділігі жоғары цитизин алкалоидының бірқатар гетероциклдік туындылары алынды. Жоғарыда көрсетілген жағдайларда қанның инкубациялануы шпинделдің айналу жылдамдығы 2 с⁻¹-ден 40 с⁻¹-ге дейін әр түрлі болған кезде қанның тұтқырлығының сенімді артуына әкелетіні анықталды, бұл қанның асқынуының қалыптасуын куәландырады. Зерттелген 5 үлгі ішінде 3 үлгі 4-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил, 4-[(3-метил-5-((4-хлорфенил)этилен)-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил және 4-[(3-метил-5-((2-гидрокси-5-бромфенил)этилен)-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил] цитизин қанның гипер тұтқырлығы моделінде қан тұтқырлығын *in vitro* азайту қабілетін көрсетті.

Түйін сөздер: цитизин алкалоиды, гемореологиялық белсенділік, инкубациялау, қанның гипер тұтқырлығы, *in vitro*.

М.К. Ibrayev¹, Z.T. Shulgau², O.A. Nurkenov^{3,4}, A.T. Takibayeva⁴, Zh.B. Rakhimberlinova⁴, M.B. Issabayeva⁵

¹ Karaganda Buketov University, Karaganda, Kazakhstan

²National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan

³Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan

⁴Abylkas Saginov Karaganda Technical University

⁵Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Study of hemorheological activity of heterocyclic cytosine derivatives in an *in vitro* model of increased blood viscosity syndrome

Abstract. The article provides the results of evaluating the hemorheological activity of heterocyclic cytosine derivatives in an *in vitro* model of increased blood viscosity syndrome. The *in vitro* blood viscosity syndrome was reproduced by blood incubation at 43,0° C for 60 minutes. As objects of research, a number of heterocyclic derivatives of the alkaloid cytosine, which has high biological activity, were taken. It has been found that incubation of blood under the above conditions leads to a significant

increase in blood viscosity at different spindle rotation rates from 2 s^{-1} to 40 s^{-1} , which indicates the formation of blood hyperviscosity. Among the 5 samples studied, 3 samples of 4- [(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl) sulfonyl] cytisin, 4- [(3-methyl-5- [(4-chloro-phenyl) ethenyl] -1,2-oxazol-4-yl) sulfonyl] cytisin, and 4- [(3-methyl-5- [(2-hydroxy-5) bromo-phenyl] ethenyl] -1,2-oxazol-4-yl) sulfonyl] cytisin showed the ability to reduce blood viscosity in an in vitro model of blood hyperviscosity.

Keywords: alkaloid cytisin, hemorheological activity, incubation, blood hyperviscosity, *in vitro*.

References

1. Sadykov A.S., Aslanov H.A., Kushmuradov YU.K. Alkaloidy hinolizidinovogo ryada [Alkaloids of the quinolizidine series] (Moskva: Nauka, 1975, 41-79 s.) [Moscow: Nauka, 1975, 41-79 p.]. [in Russian]
2. Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstv. 15-e izd. [Medicines. 15th ed.] (Moskva: OOO RIA «Novaya volna», 2007, 223 s.) [Moscow: LLC RIA "New Wave", 2007, 223 p.]. [in Russian]
3. Gabrielyan E.S., Akopov S.E. Kletki krovi i krovoobrashchenie [Blood cells and circulation] (Erevan: Ajastan, 1985, 400 s.) [Yerevan: Hayastan, 1985, 400 p.]. [in Russian]
4. Lyusov V.A., Belousov YU.B. Rol' gemostaza i reologii krovi v patogeneze ishemicheskoy bolezni serdca, Kardiologiya [The role of hemostasis and blood rheology in the pathogenesis of coronary heart disease. Cardiology], 5, 8-14 (1986). [in Russian]
5. Murav'ev A.V., CHeporov S.V. Gemoreologiya (eksperimental'nye i klinicheskie aspekty reologii krovi) [Hemorheology (experimental and clinical aspects of blood rheology)] (Yaroslavl': Izd-vo YAGPU, 2009, 178 s.) [Yaroslavl: Publishing House of YaGPU, 2009, 178 p.]. [in Russian]
6. Pokalev G.M., Kitaeva N.D., SHabanov V.A., Levin G.YA. Mikroциркуляция и реология сердечно-сосудистых заболеваний: физиологические, клинические и фармакологические аспекты, Kardiologiya, [Microcirculation and rheology of cardiovascular diseases: physiological, clinical and pharmacological aspects, Cardiology], 11, 89-92 (1983). [in Russian]
7. Plotnikov M.B., Koltunov A.A., Aliev O.I. Metod otbora lekarstvennyh veshchestv, vliyayushchih na reologicheskie svoystva krovi in vitro, Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Method for the selection of medicinal substances that affect the rheological properties of blood in vitro, Experimental and Clinical Pharmacology], 6, 57-58 (1996). [in Russian]
8. Zborovskij A.B., Tyurenkov I.N. Oslozhneniya farmakoterapii [Complications of pharmacotherapy] (Moskva: Medicina, 2003, 544 s.) [Moscow: Medicine, 2003, 544 p.]. [in Russian]
9. Plotnikov M.B., Koltunov A.A., Aliev O.I. Metod otbora lekarstvennyh veshchestv, vliyayushchih na reologicheskie svoystva krovi in vitro, Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [The method of selection of drugs that affect the rheological properties of blood in vitro, Experimental and Clinical Pharmacology], 6, 57-58 (1996). [in Russian]
10. Dintenfass L. Rheology of blood in diagnostic and preventative medicine (London, 1976, 328 p.).
11. Rojzman E.V. Bioreologiya. Klinicheskaya gemoreologiya. Osnovnye ponyatiya, pokazateli, oborudovanie (lekciya), Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Biorheology. Clinical hemorheology. Basic concepts, indicators, equipment (lecture), Clinical laboratory diagnostics], 5, 25-32. (2001). [in Russian]
12. Rojzman E.V. Klinicheskaya gemoreologiya, Tromboz, gemostaz i reologiya [Clinical hemorheology, Thrombosis, hemostasis and rheology], 3, 13-27 (2003). [in Russian]
13. LevtoV V.A., Regirer S.A., SHadrina I.H. Reologiya krovi [Rheology of the blood] (Moskva: Nauka, 1982, 268 s.) [Moscow: Nauka, 1982, 268 p.]. [in Russian]

Сведения об авторах:

Ибраев М.К. – декан химического факультета, Карагандинский университет им. Е.А. Букетова, ул. Муканова, 41, Караганда, Казахстан.

Шулгау З.Т. – Национальный центр биотехнологии, Кургальжинское шоссе, здание 13/5, Нур-Султан, Казахстан.

Нуркенов О.А. – доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института органического синтеза и углехимии РК, ул. Алиханова, 1, Караганда, Казахстан.

Такибаева А.Т. – кандидат химических наук, заведующий кафедрой «Химия и химические технологии», Карагандинский технический университет им. А. Сагинова, ул. В. Терешковой, 19, Караганда, Казахстан.

Рахимберлинова Ж.Б. – кандидат химических наук, и.о. доцента кафедры «Химия и химические технологии», Карагандинский технический университет им. А. Сагинова, ул. В. Терешковой, 19, Караганда, Казахстан.

Исабаева М.Б. – кандидат химических наук, доцент школы фармации, Медицинский университет Караганды, ул. Гоголя, 40, Караганда, Казахстан.

Ibraev M.K. – Dean of the Faculty of Chemistry, Karaganda University named after E.A. Buketova, 41 Mukanova str., Karaganda, Kazakhstan.

Shulgau Z.T. – National Center for Biotechnology, Kurgalzhinskoye Highway, building 13/5, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Nurkenov O.A. – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the RK, 1 Alikhanova str., Karaganda, Kazakhstan.

Takibayeva A.T. – Candidate of Chemical Sciences, Head of the Department of Chemistry and Chemical Technologies, Karaganda Technical University named after Abylkas Saginov, 19 Tereshkova str., Karaganda, Kazakhstan.

Rakhimberlinova Zh.B. – Candidate of Chemical Sciences, acting Associate Professor of the Department of Chemistry and Chemical Technologies, Karaganda Technical University named after Abylkas Saginov, 19 Tereshkov str., Karaganda, Kazakhstan.

Issabayeva M.B. – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the School of Pharmacy, Medical University of Karaganda, 40 Gogol str., Karaganda, Kazakhstan.