

## **ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА, СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ СОЛЕЙ (3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ**

**Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В., Губаева Р.А., Ахмерова А.З., Халиуллин Ф.А.**

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Уфа, Республика Башкортостан, Россия, e-mail: [avsamorodov@gmail.com](mailto:avsamorodov@gmail.com)*

Исследовано влияние 7 впервые синтезированных производных солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот и применяемых в медицине лекарственных препаратов на функциональную активность тромбоцитов и плазменный компонент гемостаза. Установлено различное действие производных ксантина на систему гемостаза, найдены активные соединения. Ряд соединений, проявляющих проагрегантный эффект (С-41, С-53, С-58), превосходит по активности препарат сравнения – этамзилат. Производные ксантина Р-14 и Р-15 проявляют выраженную антиагрегационную и антикоагуляционную активность, что свидетельствует о более широком антитромботическом спектре данных соединений. Полученные результаты убеждают в необходимости и актуальности дальнейших исследований среди производных солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот.

Ключевые слова: производные ксантина, антиагрегационная активность, антикоагуляционная активность, проагрегантный эффект.

## **THE SCREENING OF ACTIVE COMPOUNDS IN DERIVATIVE (3-METHYLXANTHINIL-8-THIO)ACETIC AIDS AFFECTING HEMOSTASIS**

**Kamilov F.Ch., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Gubaeva R.A., Ahmerova A.Z., Khaliullin F.A.**

*Bashkirian State Medical University. Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia, e-mail: [avsamorodov@gmail.com](mailto:avsamorodov@gmail.com)*

The article describes the issue of how 7 newly synthesized derivative sals (3-methylxantinyll-8-thio) of acetic acids and medically applied pharmaceutical drugs affect capacity of platelets and plasmic component of hemostasis. It shows how differently xanthine derivatives affect the hemostasis system, and it reveals active compounds. A number of compounds that show proaggregative effect (C-41, C-53, C-58) exceed the comparative drug «Ethamzilat» in terms of activity. The xanthine derivatives P-14 и P-15 show apparent antiaggregational and anticoagulational activity which prove a wider antithrombotic range of such compounds. The findings show that the issue of derivative sals of (3-methylxantinyll-8-thio) of acetic acids needs further research.

Key words: blood, xanthine derivatives, antiaggregation activity, anticoagulation activity.

Развитие коагулопатических синдромов подчиняется общебиологическим закономерностям, единым для различных патологических состояний и заболеваний. Эти синдромы могут проявляться кровотечением или патологическим тромбообразованием. Оба состояния представляют серьезную опасность и требуют комплексного и адекватного решения проблемы профилактики и лечения. В настоящее время для лечения тромбозов и нарушений микроциркуляции в клинической практике используется ограниченный круг лекарственных препаратов. Производные ксантина нашли широкое применение в качестве средств, корректирующих активность сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [2]. Одним из современных направлений в разработке новых лекарственных средств является синтез аналогов и производных применяемых лекарственных препаратов.

В ранее опубликованных работах [3; 4] представлены данные, характеризующие активность применяемых в медицине и впервые синтезированных производных ксантина. Эти результаты являются продолжением исследования данных производных ксантина с целью определения широты их антитромботического или гемостатического потенциала для создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов.

### **Цель**

Оценить влияние 7 синтезированных производных ксантина на систему гемостаза *in vitro* и сравнить с применяемыми в медицине лекарственными препаратами.

Объекты исследования – лекарственные препараты: пентоксифиллин, кофеин бензоат натрия, эуфиллин, этамзилат, а также производные ксантина, впервые синтезированные на кафедре фармацевтической химии Башкирского государственного медицинского университета [4; 5].

### **Методы исследования**

Исследование влияния на функциональную активность тромбоцитов проводили *in vitro* по методу Born на агрегометре «Thromlite-1006A» на донорской крови человека [8]. Метод основан на регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы до и после введения индуктора агрегации тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовали коллаген в концентрации 5 мкг/мл, производства «Технология-Стандарт», г. Барнаул (рис. 1А). Определение активности исследуемых производных проводили в концентрации  $2 \times 10^{-3}$  М/л. При анализе агрегатограмм обращали внимание на спонтанную агрегацию тромбоцитов, вызванную введением исследуемого вещества в плазму, рассчитывали степень подавления или усиления агрегации под действием производных ксантина, оценивали дезагрегационный эффект соединений [6].

Исследование антикоагуляционной активности проводили *in vitro* стандартными коагуляционными методами на турбометрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 на донорской крови человека. Проводилось определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по А. Clauss [7]. Определение антикоагуляционной активности исследуемых производных проводили в конечной концентрации  $10^{-3}$  г/мл.

Препараты сравнения: в качестве антикоагулянта использовали «Гепарин натрия» (производство ОАО «Синтез», Россия), в качестве проагреганта – этамзилат (ООО «Опытный завод «ГНЦЛС», Украина), в качестве антиагрегантов – пентоксифиллин, кофеин-бензоат натрия, эуфиллин (ОАО «Дальхимфарм», Россия). Определение влияния на функциональную активность тромбоцитов и плазменный компонент гемостаза проводили на 6 пробах крови разных доноров для каждого соединения. Данные показателей статистически обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента.

### **Обсуждение результатов**

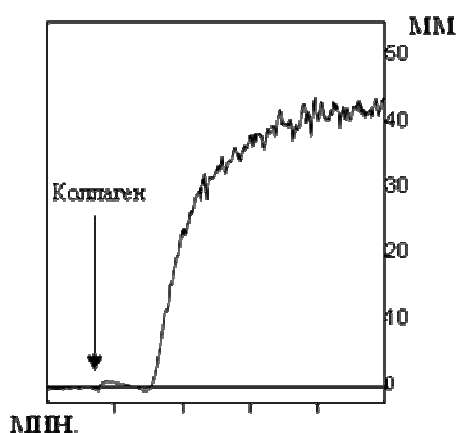
Результаты исследования влияния производных ксантина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Влияние производных ксантина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов**

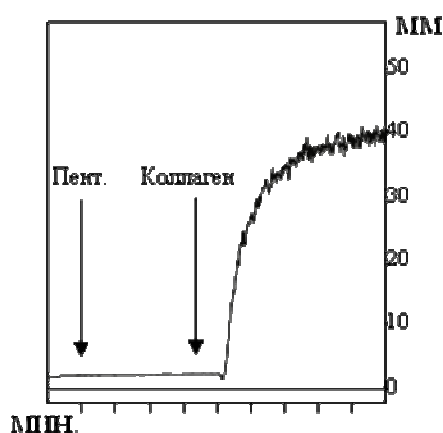
№ п/п	Шифр	Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов в присутствии соединения (% к контролю)
1.	P-14	73,9±2,2
2.	P-15	81,4±2,4
3.	P-16	98,9±1,2
4.	P-18	97,4±2,3
5.	C-58	104,3±1,9
6.	C-41	106,5±2,3
7.	C-53	102,3±1,7
8.	Кофеин-бензоат натрия	94,7±1,2
9.	Эуфиллин	97,5±1,3
10.	Трентал	100,0±0,0
11.	Этамзилат	103,2±1,4

Примечание: данные достоверны ( $p < 0,05$ ).

Из данных таблицы 1 видно, что все производные ксантина в данной концентрации оказывают различное влияние на функциональную активность тромбоцитов. Среди препаратов сравнения наибольшую активность оказал кофеин-бензоат натрия. При предварительной инкубации кофеин-бензоата натрия в обогащенной тромбоцитами плазме в течение 3 минут происходило снижение агрегации в среднем на 5,3% относительно контроля (рис. 1Б). Пентоксифиллин, подавляющий в данной концентрации АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов на 50,0% [4], на коллаген-индуцированную агрегацию влияния не оказывал.



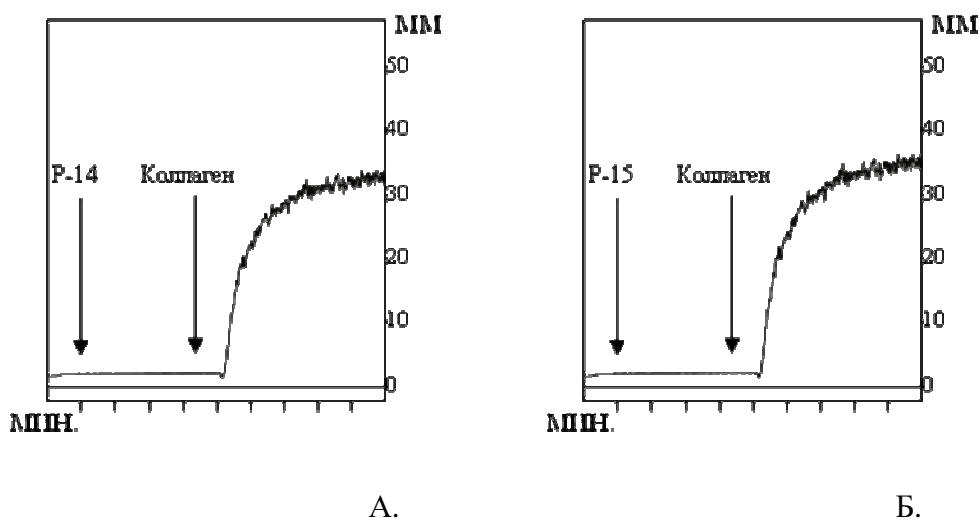
А.



Б.

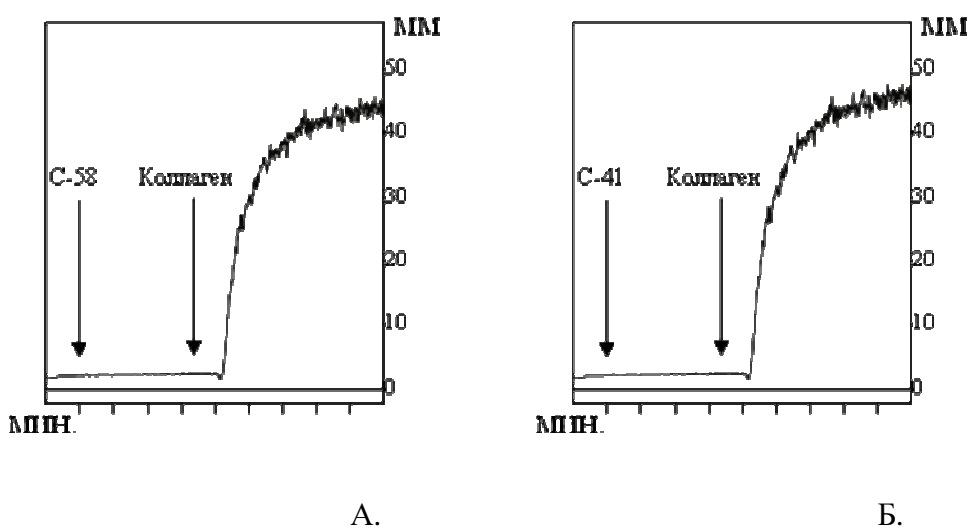
**Рисунок 1. Агрегация тромбоцитов:** А – индуцированная коллагеном (контроль); Б – в присутствии кофеин-бензоата натрия.

Среди впервые синтезированных производных ксантина наибольшую антиагрегационную активность проявило соединение Р-14 и Р-15. Введение  $2 \times 10^{-3}$  М/л вещества в кювету агрегометра за 3 мин до индуктора приводит к подавлению агрегации тромбоцитов в среднем на 26,1% и 18,6% относительно контроля (рис. 2А и 2Б). Это превышает показатели антиагрегационной активности препаратов сравнения.



**Рисунок 2. Агрегация тромбоцитов:** А – в присутствии Р-14; Б – в присутствии Р-15.

Среди новых производных ксантина ряд соединений проявил выраженное проагрегантное действие. При предварительной инкубации С-58 и С-41 в обогащенной тромбоцитами плазме в течение 3 минут коллаген-индуцированная агрегация усиливалась в среднем на 4,3% и 6,5% относительно контроля (рис. 3А и 3Б). Это превышает показатели препарата сравнения этамзилата.



**Рисунок 3. Агрегация тромбоцитов:** А – в присутствии С-58; Б – в присутствии С-41.

Результаты исследования влияния соединений на плазменный компонент гемостаза представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Влияние производных ксантина на плазменный компонент гемостаза**

№	Шифры соединений	АПТВ, % к контролю	ПВ, % к контролю	Фибриноген, % к контролю
1.	С-41	102,7±1,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
2.	С-53	101,4±1,2	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
3.	С-58	102,4±0,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
4.	Р-14	110,3±1,5	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
5.	Р-15	107,1±1,5	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
6.	Р-16	102,8±0,9	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
7.	Р-18	103,1±1,3	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
8.	Гепарин	154,7±3,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0

Примечание: данные достоверны ( $p < 0,05$ ).

Соединения показали различное влияние на плазменный компонент гемостаза, проявляющееся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови – АПТВ. На показатели ПВ и концентрацию фибриногена в данной концентрации значимого влияния соединений не регистрировалось.

Среди впервые синтезированных производных ксантина найдены соединения, превосходящие по антиагрегационной активности и проагрегантному эффекту ряд применяемых в настоящее время препаратов. Кроме этого, соединения оказывают влияние и на плазменный компонент гемостаза. Полученные результаты свидетельствуют о более широком антитромботическом и гемостатическом потенциале новых производных ксантина, что в очередной раз убеждает в необходимости и актуальности дальнейших исследований среди производных ксантина.

### Список литературы

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1988. – 528 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2004. – Т. 2. – С. 1141–1142.
3. Тимирханова Г.А. Поиск зависимости «структура–активность» производных ксантина в отношении адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов / А.В. Самородов [и др.] // Химия и медицина. Тезисы докладов VIII Всероссийской конференции. – Уфа, 2010. – С. 96–97.
4. Сайтгалина А.З. Синтез солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, и их влияние на агрегацию тромбоцитов / Г.А. Тимирханова [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2008. – Т. 15. – № 3. – С. 63–65.
5. Губаева Р.А., Халиуллин Ф.А. Синтез 3-метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио)уксусной кислоты и ее солей // Разработка, исследование и маркетинг новой

фармацевтической продукции : сб. науч. трудов (Пятигорская фармацевтическая академия). – Вып. 65. – Пятигорск, 2010. – С. 305–306.

6. Поляков А.Е. Метод исследования агрегационной функции тромбоцитов / А.Е. Поляков, В.А. Черняк // Лабораторное дело. – 1989. – № 10. – С. 19–20.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Хабриева Р.У. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – С. 461–476.
8. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature-1962-Vol. 194 4832-p. 924–929.

### **Рецензенты:**

Фазлыев М.М., д.м.н., профессор, начальник госпиталя ФГУ здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел по Республике Башкортостан», г. Уфа.

Никитина И.Л., д.м.н., профессор, директор филиала ФГУ «Консультативно-методический центр лицензирования» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по Республике Башкортостан, г. Уфа.

Работа получена 23.11.2011