

УДК 615.273.53.011:547.857.4:612.111.7.085.2

## ПОИСК АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-[3-МЕТИЛ-1-ЭТИЛ-7-(ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИНИЛ-8-ТИО] УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородова А.И., Муратаев Д.З., Халиуллин Ф.А.

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Уфа,  
e-mail: avsamorodov@gmail.com

Исследована антиагрегационная и антикоагуляционная активность 8 впервые синтезированных производных ксантина. Установлено различное влияние данных соединений на систему гемостаза. Найдены активные соединения, что доказывает перспективность дальнейших исследований среди производных данного ряда.

**Ключевые слова:** производные ксантина, антиагрегационная активность, дезагрегационная активность, антикоагуляционная активность

## THE SCREENING OF ACTIVE COMPOUNDS IN DERIVATIVE 2-[3-METHYL-1-ETHYL-7-(DIOXOTHIETANIL-3)XANTHINIL-8-THIO] ACETIC ACIDS AFFECTING HEMOSTASIS

Kamilov F.CH., Timirkhanova G.A., Samorodova A.I., Murataev D.Z., Khaliullin F.A.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: avsamorodov@gmail.com

The article describes the study of biological activity in first synthesized xanthine. It shows differences in impact of the compounds on blood coagulability and findings pertaining to the efficiency of screening of bioactive substances.

**Keywords:** blood, xanthine derivatives, antiaggregation activity, anticoagulation activity

Вопросы профилактики и лечения тромбгеморрагических заболеваний и синдромов приобретают особое значение в связи со значительной их частотой, особенностями течения и тяжелыми отдаленными последствиями. Тромбоз является результатом сложных взаимоотношений и взаимодействий разнообразных этиологических факторов и патогенетических механизмов. Основным звеном первичного гемостаза являются тромбоциты, регулирующие агрегатное состояние крови за счет способности изменять гемостатический потенциал, который способствует сохранению жидкого состояния крови в норме или гемокоагуляции при определенных патологических состояниях [1].

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 зависимость «структура-активность» для применяемых в медицине производных ксантина. Эти результаты лежат в основе дальнейшего поиска корректоров функциональной активности тромбоцитов среди производных ксантина для создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов.

Цель: оценить влияние 8 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, а также производные ксантина, впервые синтезированные на кафедре фармацевтической химии Башкирского государственного медицинского университета.

### Материал и методы исследования

Исследование влияния на функциональную активность тромбоцитов проводили *in vitro* по методу Born на агрегометре «Thromlite-1006A» на донорской крови человека [7]. Метод основан на регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы до и после введения индуктора агрегации тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл, производства «Технология-Стандарт», г. Барнаул (рис. 1А). Определение активности исследуемых производных проводили в концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  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 [5].

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), протромби-

нового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по A. Clauss [6]. Определение антикоагуляционной активности исследуемых производных проводили в конечной концентрации  $10^{-3}$  г/мл.

Препараты сравнения: в качестве антикоагулянта использовали «Гепарин натрия» (производства ОАО «Синтез», Россия), 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.

**Результаты исследования и их обсуждение**

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

Из табл. 1 видно, что все производные ксантина в данной концентрации проявляют антиагрегационную активность. Среди препаратов сравнения наибольшую активность оказал пентоксифиллин. При предварительной инкубации пентоксифиллина в обогащенной тромбоцитами плазме в течение 3 мин, происходило снижение агрегации в среднем на 50,0% относительно контроля (рис. 1б).

Среди впервые синтезированных производных ксантина наибольшую активность проявило соединение М-23. Введение  $2 \cdot 10^{-3}$  М/л вещества в кювету агрегометра

за 3 мин до индуктора приводит к подавлению агрегации тромбоцитов в среднем на 20,0% относительно контроля (рис. 2а). Это превышает показатели антиагрегационной активности препаратов сравнения – кофеин-бензоат натрия и эуфиллина.

**Таблица 1**

Влияние производных ксантина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов

№ п/п	Шифр	АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в присутствии соединения (% к контролю)
1.	М-29	91,7±2,7
2.	М-38	90,2±1,9
3.	М-28	93,4±2,1
4.	М-31	98,4±1,6
5.	М-37	95,7±2,2
6.	М-23	79,9±2,3
7.	М-25	93,1±2,4
8.	М-32	93,1±2,5
9.	Пентоксифиллин	48,1±2,7
10.	Кофеин-бензоат натрия	84,8±1,9
11.	Эуфиллин	92,8±1,7

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

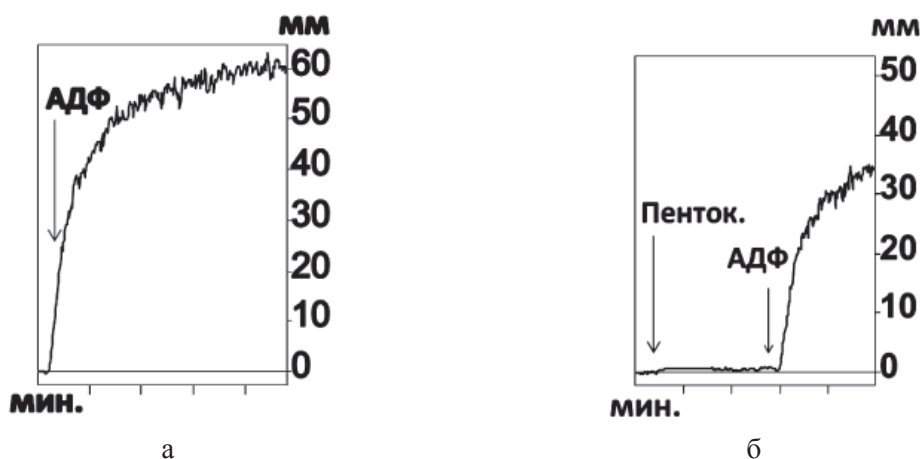


Рис. 1: а – агрегация тромбоцитов индуцированная АДФ (контроль); б – агрегация тромбоцитов в присутствии пентоксифиллина

Эуфиллин проявил в данной концентрации наименьшую антиагрегационную активность среди применяемых в настоящее время метилксантинов и уступает ряду впервые синтезированных соединений (рис. 2б).

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

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

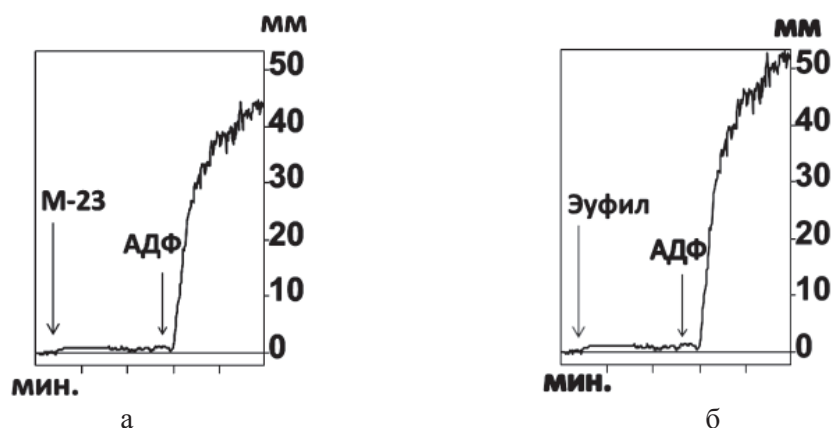


Рис. 2: а – агрегация тромбоцитов в присутствии М-23;  
б – агрегация тромбоцитов в присутствии эуфилина

Таблица 2

Влияние производных ксантина на плазменный компонент гемостаза

№ п/п	Шифр	АПТВ, % к контролю	ПВ, % к контролю	Фибриноген, % к контролю
1.	М-29	108,3 ± 3,1	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
2.	М-38	106,9 ± 2,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
3.	М-28	105,2 ± 2,2	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
4.	М-31	104,1 ± 1,8	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
5.	М-37	106,4 ± 2,1	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
6.	М-23	104,2 ± 1,8	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
7.	М-25	104,7 ± 1,6	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
8.	М-32	108,7 ± 2,3	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
9.	Гепарин	154,7 ± 3,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0

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

Среди впервые синтезированных производных ксантина найдены соединения, превосходящие по антиагрегационной активности ряд применяемых в настоящее время препаратов. Кроме этого, соединения оказывают влияние и на плазменный компонент гемостаза. Полученные результаты свидетельствуют о более широком антитромботическом потенциале новых производных ксантина.

Таким образом, установлено различное влияние впервые синтезированных производных ксантина на систему гемостаза, выявлены активные соединения. Полученные данные расширяют информационное поле предыдущих исследований и позволяют более детально анализировать зависимость «структура-активность» в перспективе, 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. Поиск зависимости «структура-активность» производных ксантина в отношении адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов / А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов,

Ф.А. Халиуллин, А.З. Сайтгалина // Химия и медицина: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции. – Уфа, 2010. – С. 96–97.

4. Синтез солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиазановый цикл, и их влияние на агрегацию тромбоцитов / Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов, Ф.А. Халиуллин // Башкирский химический журнал. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 63–65.

5. Поляков А.Е., Черняк В.А. Метод исследования агрегационной функции тромбоцитов // Лабораторное дело. – 1989. – № 10. – С. 19–20.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 461–476.

7. 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 ФГУЗ «Медико-санитарная часть МВД 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 поступила в редакцию 28.04.2011.