

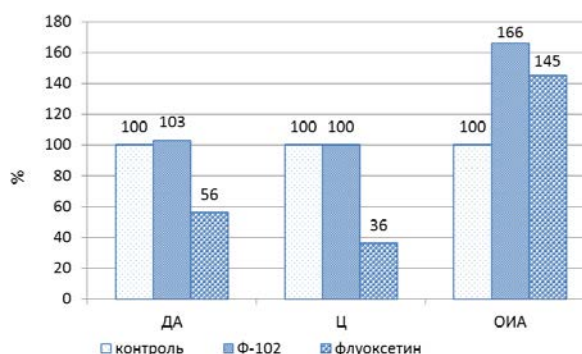


Рис. 2. Влияние Ф-102 на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» при хроническом введении, Ме. Примечание. ДА – двигательная активность, Ц – количество заходов в центр, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность.

Результаты теста «открытое поле» свидетельствуют об отсутствии влияния Ф-102 при его хроническом введении на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональную тревожность белых беспородных мышей.

Выводы

Таким образом, 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин при хроническом введении (14 дней) в дозе 1,6 мг/кг массы тела оказывает на белых беспородных мышей антидепрессивное действие без психостимулирующего и психоседативного эффектов.

Сведения об авторах статьи:

Давлятова Гульнара Гаяновна – ассистент кафедры фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-49-25. E-mail: madina_gabashi@mail.ru.

Валеева Лилия Анваровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-49-25. E-mail: bsmu.pharmacology2@yandex.ru.

Халиуллин Феркат Адельзянович – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: ferkat@mail.ru

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-75-81. E-mail: irennixleo@gmail.com.

Кадырова Эльвира Айратовна – клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kadirovaelvira23@rambler.ru.

Бахтигареева Альбина Азатовна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albina5528@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валеева, Л.А. Антидепрессивные свойства гидразидов 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ф.А. Халиуллин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 12. – С.9-11.
2. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния / Е.В. Щетинин [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 1989. – № 5. – С. 958-964.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Изучение нейрорепаративных эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В.В. Багметова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 1. – С.54-59.
5. Программа для ЭВМ BrainTest / Р.А. Габидуллин [и др.] // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170.
6. Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1н-пурин-2,6(3н,7н)-диона / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 12. – С. 3-6.
7. Филипенко Ю.В. Синтез и биологическая активность новых N-1-замещенных 7-(тиетанил-3)ксантинов: дис. ... канд. фарм. наук. – Самара, 2006. – 183 с.
8. Шимановский, Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. – М.: Физико-математическая литература, 2010. – 624 с.
9. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). – 1985. – Vol. 85. – № 3. – P.367-370.

УДК 615.012.1:547.857.4.

© Коллектив авторов, 2017

Ю.В. Шабалина¹, А.В. Самородов¹, Ф.А. Халиуллин¹, А.Л. Ураков², Ф.Х. Камилов¹

СИНТЕЗ И ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА СОЛЕЙ 2-[3-МЕТИЛ-7-(1-ОКСОТИЕТАНИЛ-3)-1-ЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Ижевск

Реакцией 8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантина с тиогликолевой синтезирована кислота 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусная кислота, выход которой составил 76%. Взаимодействием последней с различными основаниями получены соли 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты с выходом 70-95%. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР-спектроскопии. Проведен скрининг влияния впервые синтезированных солей и применяемых в медицине лекарственных препаратов на систему ге-

мостаза в условиях *in vitro* на донорской крови человека. Проводили регистрацию аденозиндифосфат- и коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов. Оценивали общий характер агрегации, значение максимальной агрегации, максимальной скорости агрегации, средний размер тромбоцитарных агрегатов. Исследование новых соединений и препаратов сравнения проводилось в концентрации 2×10^{-3} моль/л. Установлено различное влияние данных соединений на систему гемостаза. Выявлено, что синтезированные соединения проявляют потенциально высокую антиагрегационную активность. При коллаген-индуцированной агрегации все исследуемые соединения проявили антиагрегационную активность, в то время как препараты сравнения (аспирин и пентоксифиллин) в этих условиях данной активностью не обладали. Полученные результаты убеждают в необходимости и актуальности дальнейших исследований влияния производных данного ряда как потенциальных ее корректоров на систему гемостаза.

Ключевые слова: ксантины, тиетаны, антиагрегационная активность.

Yu.V. Shabalina, A.V. Samorodov, F.A. Khaliullin, A.L. Urakov, F.Kh. Kamilov
**SYNTHESIS AND IMPACT OF THE SALTS OF 2-[3-METHYL-7-(1-
 OXOTHIEETANYL-3)-1-ETHYLXANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACID ON
 HEMOSTASIS SYSTEM**

2-[3-methyl-7-(1-oxothietanyl-3)-1-ethylxanthinyl-8-thio]acetic acid was synthesized with 76% yields by reaction of 8-bromo-3-methyl-7-(1-oxothietanyl-3)-1-ethylxanthine with the thioglycolic acid. The salts of 2-[3-methyl-7-(1-oxothietanyl-3)-1-ethylxanthinyl-8-thio]acetic acid were obtained with 70 – 95% yield by interaction of the synthesized acid with the different bases. The structure of the synthesized compounds was confirmed by IR, NMR spectroscopy. We have carried out a screening of impact of firstly synthesized derivatives and medically applied therapeutic agents on the hemostasis system under conditions *in vitro* with donated human blood. ADP- and collagen-induced platelet aggregations were registered. We evaluated the general nature of the aggregation, the maximum aggregate, maximum aggregation rate, the average size of platelet aggregates. The study of new compounds and comparative medicines was made with concentration of 2×10^{-3} mol/L. It shows differences in impact of the compounds on hemostatic system. It was established that most synthesized compounds exhibit potentially high antiaggregation activity. At collagen-induced aggregation, all studied compounds showed antiaggregation activity, but neither aspirin nor pentoxifylline showed activity in these conditions. The findings prove that it is necessary and up-to-date to continue research of this set of derivatives influencing the hemostasis system as potential antiplatelets and haemostatic agents.

Key words: xanthines, thietanes, antiaggregation activity.

Производное ксантина пентоксифиллин наряду со спазмолитическим действием оказывает ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает её вязкость [1, 2]. Высокую антиагрегационную активность проявляют и другие производные ксантина, например соли 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, содержащие тиетановый цикл [3].

Целью исследования явились синтез солей 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты и изучение их влияния на систему гемостаза.

Материал и методы

Экспериментальная химическая часть. ИК-спектры соединений в таблетках с бромидом калия сняты на приборе “Инфралюм ФТ-02”. Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе “Bruker AM-300” с рабочей частотой 300 МГц, в качестве растворителя использованы дейтерированные хлороформ и диметилсульфоксид, в качестве внутреннего стандарта – сигналы растворителей. Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют вычисленным значениям. Индивидуальность синтезированных соединений определяли методом ТСХ на пластинках “Silufol” в системе хлороформ – этанол (объемное соотношение 1:3). Пятна проявляли парами йода во влажной камере.

Синтез 8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантина (I) описан в работе [4].

2-[3-Метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусная кислота (II). К раствору 0,84 г (15 ммоль) гидроксида калия в 50 мл воды добавляют 0,92 г (10 ммоль) тиогликолевой кислоты и 1,94 г (5 ммоль) соединения I. Реакционную смесь кипятят 1 ч. Охлаждают, подкисляют разведенной хлористоводородной кислотой до pH 2. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,41 г (76%) кислоты II. Очищают растворением в минимальном объеме 1% раствора гидроксида калия и переосаждением разведенной хлористоводородной кислотой. Т.пл. = 241–243°C. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$. ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1032 (S=O), 1636, 1651, 1684, 1727 (C=C, C=N, C=O), 2300 – 3020 (O–H). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1,13 (т, 3H, J 6,9 Гц, CH_3); 3,40 (с, 3H, 3- CH_3); 3,41 – 3,53 (м, 2H, S(CH_2)); 3,93 (к, 2H, J 6,9 Гц, 1- CH_2); 4,09 (с, 2H, 8-S CH_2); 4,07 – 4,20 (м, 4H, S(CH_2)₂ и 8-S CH_2); 6,25 – 6,39 (м, 1H, 7-CH).

Калиевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIa). К раствору 0,36 г (6,5 ммоль) гидроксида калия в 4 мл воды добавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты II, 80 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 1,95 г (95%) соли IIIa. Т.пл. = 222–225°C (этанол). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{KN}_4\text{O}_5\text{S}_2$. ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 1026 (S=O), 1653, 1668, 1704 (C=C, C=N, C=O).

Аммониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] ук-

сусной кислоты (IIIб). К раствору 0,44 г (6,5 ммоль) аммиака 28% водного в 2,5 мл воды добавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты II, 80 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 1,67 г (86%) соли IIIб. Очищают растворением в минимальном объеме воды и переосаждением ацетоном. Т.пл. = 241-242°C. $C_{13}H_{19}N_5O_5S_2$. ИК-спектр (KBr), $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 1040 (S=O), 1604, 1653, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2500 – 3300 (N^+H_4).

Диэтиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIв), пиперидиниевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIг). К раствору 6,5 ммоль соответствующего амина в 5 мл воды добавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты II, растирают и добавляют 100 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход соли IIIв 1,55 г (70%). Т.пл. = 241-243°C (диоксан). $C_{17}H_{27}N_5O_5S_2$. Выход соли IIIг 1,80 г (79%). Т.пл. = 198-200°C (ацетон – диоксан, объемное соотношение 1:2). $C_{18}H_{27}N_5O_5S_2$. ИК-спектр (KBr), $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 1066 (S=O), 1604, 1635, 1661, 1694 (C=C, C=N, C=O), 2350 – 3100 (N^+H_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1,24 (т, 3H, J 7,0 Гц, CH_3); 1,61 – 1,71 (м, 2H, CH_2); 1,76 – 1,86 (м, 4H, $(CH_2)_2$); 3,00 – 3,11 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 3,37 – 3,47 (м, 2H, $S(CH_2)_2$); 3,53 (с, 3H, 3- CH_3); 4,02 – 4,12 (м, 4H, 8- SCH_2 и 1- CH_2); 4,26 – 4,37 (м, 2H, $S(CH_2)_2$); 6,37 – 6,51 (м, 1H, 7-CH).

Бензиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIд), трисаммониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIе), моноэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIж), диэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIз). К раствору 6,5 ммоль соответствующего амина в 4 мл воды добавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты II и 80 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход соли IIIд 1,78 г (74%). Т.пл. = 198-200°C (диоксан). $C_{20}H_{25}N_5O_5S_2$. Выход соли IIIе 2,20 г (89%). Очищают растворением при нагревании в минимальном объеме ДМСО и переосаждением ацетоном. Т.пл. = 198-200°C. $C_{17}H_{27}N_5O_8S_2$. Выход соли IIIж 1,79 г (83%). Т.пл. = 190-193°C (ацетон – диоксан, объем-

ное соотношение 2:1). $C_{15}H_{23}N_5O_6S_2$. Выход соли IIIз 1,81 г (76%). Т.пл. = 165-167°C (ацетон – диоксан, объемное соотношение 2:1). $C_{17}H_{27}N_5O_7S_2$. ИК-спектр (KBr), $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 1057 (S=O), 1617, 1661, 1695 (C=C, C=N, C=O), 2400 – 3520 (N^+H_2 , O–H). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м.д.: 1,12 (т, 3H, J 6,8 Гц, CH_3); 2,94 (т, 4H, J 5,2 Гц, $N(CH_2)_2$); 3,37 – 3,50 (м, 5H, 3- CH_3 и $S(CH_2)_2$); 3,62 (т, 4H, J 5,2 Гц, 2OCH $_2$); 3,86 (с, 2H, 8- SCH_2); 3,92 (к, 2H, J 6,8 Гц, 1- CH_2); 4,09 – 4,19 (м, 2H, $S(CH_2)_2$); 6,28 – 6,41 (м, 1H, 7-CH).

Экспериментальная биологическая часть. Исследование влияния впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Born на агрегометре "Thromblite-1006A" (Россия) в условиях *in vitro* в скрининговой концентрации 2×10^{-3} моль/л [5]. Экспериментальная работа выполнена с использованием крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18-24 лет. Забор крови проводился из кубитальной вены с помощью систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови применяли 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (Технология-Стандарт, г. Барнаул).

В качестве препаратов сравнения использовали пентоксифиллин (3,7-диметил-1-(5-оксогексил)ксантин, ОАО «Дальхимфарм», Россия), кофеин-бензоат натрия (1,3,7-триметилксантин и бензоат натрия, ОАО «Дальхимфарм», Россия), эуфиллин (1,3-диметилксантин и 1,2-этилендиамин, ОАО «Дальхимфарм», Россия), ацетилсалициловую кислоту (2-ацетилоксибензойная кислота, Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай) и этамзилат (диэтиламмония 2,5-диоксибензолсульфонат, ОАО «Биохимик», Россия).

Результаты исследования обработаны с применением программного пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При кипячении исходного 8-бромксантина (I) с тиогликолевой кислотой в

водной среде в присутствии гидроксида калия в течение 1 часа синтезировали 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусную кислоту (II), выход которой составил 76%.

Получение солей 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIa – з)

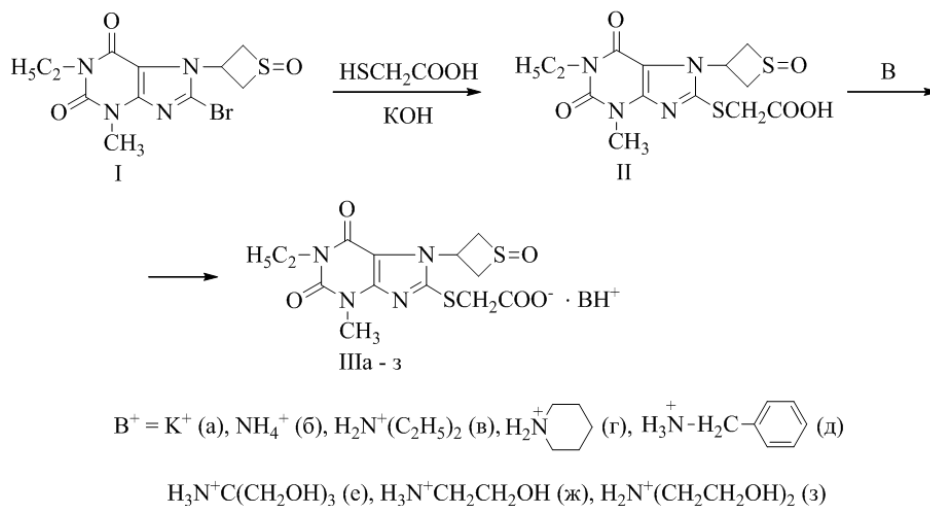


Рис. Схема синтеза солей 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIa – з)

В ЯМР ^1H -спектре кислоты II кроме характерных сигналов протонов тиетанового цикла и алкильных заместителей регистрируется синглет протонов SCH_2 группы остатка тиогликолевой кислоты около 4,1 м.д. Обра-

тио]уксусной кислоты (IIIa – з) осуществляли взаимодействием кислоты II в среде ацетона с различными основаниями (гидроксидом калия, аммиаком, диэтиламином, пиперидином, бензиламином, трисамином, моноэтаноламином, диэтаноламином) (см. рисунок).

зование кислоты подтверждается также данными ИК-спектра, который содержит широкую полосу поглощения валентных колебаний ассоциированных и свободных О–Н связей в области 2300–3020 cm^{-1} .

Таблица

Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на АДФ- и коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов, Ме (25-75)

Соединение	АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (% от уровня контроля)	p	Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов (% от уровня контроля)	p
IIIa	2,7 (2,4-3,1)	$p_1=0,001; p_2=0,001$ $p_3=0,01; p_4=0,001$	5,4 (5,1-5,8)	$p_2=0,5$ $p_3=0,2$
IIIб	4,3 (4,1-4,8)	$p_1=0,001; p_2=0,001$ $p_3=0,01; p_4=0,001$	3,9 (3,7-4,2)	$p_2=0,05$ $p_3=0,3$
IIIв	4,7 (4,2-5,1)	$p_1=0,001; p_2=0,001$ $p_3=0,01; p_4=0,001$	4,1 (3,8-4,2)	$p_2=0,6$ $p_3=0,3$
IIIг	1,1 (0,8-1,3)	$p_1=0,001; p_2=0,001$ $p_3=0,01; p_4=0,001$	2,3 (2,1-2,6)	$p_2=0,01$ $p_3=0,4$
IIIд	2,1 (1,7-2,5)	$p_1=0,001; p_2=0,001$ $p_3=0,01; p_4=0,001$	2,0 (1,8-2,3)	$p_2=0,01$ $p_3=0,3$
IIIе	5,6 (5,2-5,9)	$p_1=0,001; p_2=0,001$ $p_3=0,2; p_4=0,001$	4,1 (3,9-4,5)	$p_2=0,6$ $p_3=0,4$
IIIж	4,3 (4,1-4,6)	$p_1=0,001; p_2=0,001$ $p_3=0,01; p_4=0,001$	3,8 (3,4-4,2)	$p_2=0,01$ $p_3=0,5$
IIIз	3,9 (3,5-4,2)	$p_1=0,001; p_2=0,001$ $p_3=0,01; p_4=0,001$	6,3 (5,8-6,4)	$p_2=0,1$ $p_3=0,04$
Пентоксифиллин	48,4 (42,7-56,5)	–	0,0 (0,0-0,0)	–
Кофеин-бензоат натрия	14,7 (10,3-17,9)	–	5,3 (3,9-7,2)	–
Эуфиллин	7,4 (5,6-9,3)	–	2,5 (0,8-4,2)	–
Ацетилсалициловая кислота	13,7 (10,8-16,4)	–	0,0 (0,0-0,0)	–
Этамзилат	+ 4,7 (3,9-6,2)	–	+ 4,9 (3,8-6,1)	–

Примечание. + – соединения усиливали агрегацию тромбоцитов, оказывая проагрегантный эффект. Уровень статистической значимости различий в сравнении с пентоксифиллином (p_1), кофеин-бензоатом натрия (p_2), эуфиллином (p_3), ацетилсалициловой кислотой (p_4), этамзилатом (p_5), $n=7$.

Спектры ЯМР ^1H солей IIIг и IIIз содержат характерные сигналы протонов тиетанового цикла, алкильных заместителей, остатка

тиогликолевой кислоты, а также сигналы протонов соответствующих протонированных аминов. В спектре соли IIIг наблюдаются сиг-

налы протонов пиперидина в виде мультиплетов CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$ и NCH_2 групп. Спектр соли III содержит в виде триплетов при 2,94 и 3,62 м.д. сигналы протонов $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ и двух OCH_2 групп протонированного диэтаноламина.

Отсутствие полос поглощения валентных колебаний O–H связи в ИК-спектре соединения IIIa подтверждает образование калиевой соли. В спектрах аминных солей наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний $\text{N}^+ \text{--} \text{H}$ связи в области 2350–3300 см^{-1} . Спектры содержат интенсивную полосу поглощения валентных колебаний S=O связи в интервале 1026–1066 см^{-1} .

По результатам проведенного скрининга (см. таблицу) установлено, что все синтезированные нами соли проявляют антиагрегационную активность при коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов, при которой наиболее активные препараты сравнения, ацетилсалициловая кислота и пентоксифиллин, оказываются неэффективными.

Таким образом, среди впервые синтезированных солей 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусных кислот найдены соединения, проявляющие потенциально более широкий спектр антиагрегационной активности в сравнении с применяемыми в настоящее время лекарственными препаратами.

Выводы

1. Реакцией 8-бром-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантина с тиогликолевой кислотой синтезирована 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусная кислота, взаимодействием которой с различными основаниями получены соли 2-[3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты.

2. Среди синтезированных солей выявлены соединения, проявляющие потенциально широкий спектр антиагрегационной активности в сравнении с применяемыми в настоящее время лекарственными препаратами.

Сведения об авторах статьи:

Шабалина Юлия Викторовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: fil-ko@mail.ru.

Самородов Александр Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: avsamorodov@gmail.com.

Халиуллин Феркат Адельянович – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: khaliullin_ufa@yahoo.com.

Ураков Александр Ливиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, E-mail: urakoval@live.ru.

Камилов Феликс Хусанович – д.м.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: bro-raops@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2014. – 1216 с.
2. Ретроградная реканализация хронических тотальных окклюзий коронарных артерий / А.А. Ларионов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 1. – С.10-15.
3. Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тетрановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С.140-144.
4. Синтез и антиагрегантная активность 8-замещенных 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинов / Ю.В. Шабалина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 3. – С.27-29.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Т.1. / Миронов А.Н. (ред.). – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

УДК 633.88-581.192.1

© Коллектив авторов, 2017

П.В. Крутов¹, А.Н. Цицилин², Е.В. Чупарина³, А.М. Мартынов⁴, К.А. Пупыкина⁵, Р.Р. Файзуллина⁵ ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ ПАСТЕРНАКА ПОСЕВНОГО (*PASTINACA SATIVA* L.)

¹ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», г. Москва

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений», г. Москва

³ФГБУН «Институт геохимии им А.П. Виноградова» СО РАН, г. Иркутск

⁴«Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск

⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа