

А.Р. Халимов¹, Л.И. Баширова², Н.А. Бондарева³, А.С. Гильмутдинова³
**ВЛИЯНИЕ НОВЫХ 7-ТИЕТАНИЛ-8-ПИПЕРАЗИНОКСАНТИНОВ
И СОЛЕЙ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА
ЗДОРОВЫХ ЖИВОТНЫХ И В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОЗА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

³ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет
им. академика С.П. Королева», г. Самара

Потенциальная высокая частота тромбозов обуславливает необходимость поиска и разработки новых средств коррекции системы гемостаза. В настоящей статье приведены результаты исследования антиагрегационной активности впервые синтезированных производных 7-тиетанил-8-пиперазиноксантинов и новых солей салициловой кислоты с аминокислотами в отношении функциональной активности тромбоцитов при внутривенном введении крысам и оценки эффективности их профилактического применения в условиях тромбоза сонной артерии.

По результатам исследования установлена наибольшая антиагрегационная активность при внутривенном введении крысам соединения под лабораторным шифром Ia, который по химической структуре является пиперазиносодержащим ксантином. Также выявлен высокий потенциал данного соединения в качестве средства профилактики тромбоза сонной артерии у крыс.

Таким образом, подтверждена перспективность дальнейшего поиска потенциальных антиагрегантов среди производных ксантина и солей салициловой кислоты, обоснован выбор наиболее активного соединения для проведения доклинических исследований.

Ключевые слова: система гемостаза, антиагрегационная активность, производные ксантина, производные салициловой кислоты.

A.R. Khalimov, L.I. Bashirova, N.A. Bondareva, A.S. Gilmutdinova
**INFLUENCE OF NEW 7-THIETANIL-8-PIPERAZINOXANTHINES
AND SALICYLATES ON HEMOSTASIS SYSTEM IN HEALTHY ANIMALS
AND UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL THROMBOSIS**

Potentially high frequency of thrombosis determines the need to find and develop new means to correct hemostasis system. This article shows the findings of antiaggregatory activity of newly synthesized derivatives of 7-thietanil-8-piperazinoxanthines and new salicylates with aminoacids regarding functional activity of platelets during intravenous injection in rats and assessment of efficiency of their preventive application under conditions of carotid thrombosis.

The findings show that the most antiaggregatory activity in rats is expressed during intravenous injection of a compound with the lab name code 'Ia', which is a piperazin-containing xanthine by its chemical structure. This compound also shows high potential as a means to prevent carotid thrombosis in rats.

Thus, there is a ground to prove the prospects to search for potential antiplatelets among derivatives of these kind and to give reasons to choose the most active compound for preclinical research.

Key words: hemostasis system, antiaggregatory activity, xanthine derivatives, salicylic acid derivatives.

Результаты предыдущих собственных исследований, направленных на поиск потенциальных антиагрегантов в ряду производных ксантина и солей салициловой кислоты, демонстрируют высокий потенциал некоторых соединений в отношении системы гемостаза в эксперименте в условиях *in vitro* [4,7,9,10]. Принимая во внимание вариабельность факторов, обуславливающих состояние системы гемостаза целостного организма [1-3], и тот факт, что ряд антиагрегационных препаратов способны реализовывать свою активность исключительно в условиях *in vivo*, следующим этапом исследовательской работы является изучение антиагрегационной активности наиболее перспективных соединений при внутривенном введении интактным крысам и оценка эффективности в условиях модельных тромбозов [5,6].

Цель исследования: изучить влияние на функциональную активность тромбоцитов в условиях *in vivo* применяемых в практике ле-

карственных препаратов и 4-х впервые синтезированных производных 7-тиетанил-8-пиперазиноксантинов [8] и солей салициловой кислоты с аминокислотами [11].

Материал и методы

Вся экспериментальная работа в условиях *in vivo* выполнена на 60 белых беспородных половозрелых крысах в соответствии с рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [6] и с соблюдением международных рекомендаций «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей», правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96, ГОСТР 50258-92) и приказа Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении Правил лабораторной практики» (GLP). Исследование влияния на систему гемостаза в условиях *in vivo*

проводили при внутривенном введении крысам изучаемых веществ в эквимоларных концентрациях. Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 2 от 17.10.2012).

Забор крови проводили из яремной вены у наркотизированных животных. В качестве стабилизатора венозной крови использовали 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1.

Исследование влияния новых соединений и препаратов сравнения на агрегацию тромбоцитов осуществляли на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов Биола LA 220 (г. Москва). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл производства «Технология-Стандарт» (г. Барнаул, Россия).

Антитромботическую активность новых соединений и препаратов сравнения изучали на модели артериального тромбоза сонной артерии у крыс, вызванного поверхностной аппликацией 50% раствора хлорида железа (III). Крыс интраперитонеально наркотизировали тиопенталом натрия (40,0 мг/кг), послойно отпрепаровывали сонную артерию протяженностью 3 см. На участок длиной около 1 см укладывали ватный диск размером 1,5×5,0 мм, смоченный 50% раствором хлорида железа (III). Мониторинг кровотока проводили проксимальнее ватного тампона в режиме доплера на аппарате Samsung PT60A (Samsung Medison Co., Ltd., Корея). Регистрация проводилась до полной окклюзии сонной артерии. Исследование влияния новых соединений и препаратов сравнения проводили при внутривенном их введении за 10 мин до моделирования тромбоза.

В качестве препаратов сравнения, согласно Руководству по применению доклинических исследований лекарственных средств [6] по принципу химического подобия и установленной биологической активности в экспериментах использовали 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)ксантин («Пентоксифиллин», ОАО «Дальхимфарм», Россия) и 2-ацетилоксибензойную кислоту («Ацетилсалициловая кислота», Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай).

Величину ED50 рассчитывали с помощью нелинейного фиттинга кривых, описывающих антиагрегационную активность (%) по логарифмическому уравнению с 4-мя параметрами, используя программное обеспечение GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., США).

Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования антиагрегационной активности новых соединений и препаратов сравнения представлены в табл. 1.

Таблица 1
Показатели антиагрегационной активности ряда производных 7-тиетанил-8-пиперазиноксантинов при внутривенном введении крысам

Исследуемые препараты	ED50, мг/кг
Ia	1,2
Ib	1,5
IIa	20,3
IIb	18,7
Ацетилсалициловая кислота	21,7
Пентоксифиллин	27,8

По результатам исследования (табл. 1) установлено, что наибольшая антиагрегационная активность при внутривенном введении крысам регистрируется у соединения под лабораторным шифром Ia, который по химической структуре является пиперазинсодержащим ксантином.

Результаты оценки антитромботической активности новых соединений и препаратов сравнения на модели артериального тромбоза сонной артерии у крыс представлены в табл. 2.

Таблица 2
Показатели ED50 впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения при внутривенном введении крысам в условиях экспериментального тромбоза

Исследуемые препараты	ED50, мг/кг
Ia	1,25
Ib	1,6
IIa	22,4
IIb	20,3
Ацетилсалициловая кислота	16,3
Пентоксифиллин	27,8

В результате проведенного исследования установлено, что медиана времени окклюзии сонной артерии в группе животных, которым вводился физиологический раствор, составила 17,4 мин. При оценке эффективности изученных веществ при внутривенном введении крысам установлено, что расчетное значение ED50 аспирина составило 16,3 мг/кг. Соединение Ia эффективнее всех изученных препаратов сравнения и впервые синтезированных соединений профилактировало окклюзию сонной артерии.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокий потенциал нового ряда производных 7-тиетанил-8-пиперазино-ксантинов и солей салициловой кислоты с аминокислотами как потенциальных антиагрегантов и обуславливают перспективность их дальнейшего изучения.

Сведения об авторах статьи:

Халимов Алмаз Радикович – аспирант кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: brentroc@yandex.ru.

Баширова Линара Ирековна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: lindadeireko@mail.ru.

Бондарева Наталья Александровна – аспирант кафедры неорганической химии Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева. Адрес: 443086, г. Самара, ул. Московское шоссе, 34.

Гильмутдинова Альфия Султангалиевна – аспирант кафедры неорганической химии Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева. Адрес: 443086, г. Самара, ул. Московское шоссе, 34.

ЛИТЕРАТУРА

1. Низкий уровень антитромбина III как предиктор развития тромботических осложнений у пациентов хирургического профиля / К.Н. Золотухин [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2018. - Т. 8, № 1. - С. 52-56. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-52-56>.
2. Особенности системы гемостаза у беременных с осложненным акушерским анамнезом / Б.А. Бакиров [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2018. - Т. 8, № 2. - С. 125-129. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>.
3. Отдаленные результаты хирургического лечения тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) методом баллонной ангиопластики (БАП) в сочетании с тромболитической терапией / М.В. Давыденко [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2018. - Т. 8, № 3. - С. 196-202. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-196-202>.
4. Поиск активных соединений среди производных азотсодержащих гетероциклов, влияющих на систему гемостаза / Ф.Х. Камиллов [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 3. - С. 66-70.
5. Полирегиональная агрегатометрия крови пациентов с острым тромбозом как потенциальная модель доклинических исследований новых корректоров системы гемостаза ex vivo / А.Л. Ураков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2017. - Т. 16, № 1(61). - С. 65-71.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
7. Соли [3-метил-1-н-пропил-7-(1,1-диоксотетил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность / Ф.Х. Камиллов [и др.] // Патент на изобретение RU 2459825 от 31.05.2011.
8. Средство, проявляющее антитромботический эффект посредством блокирования рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIIa (варианты) / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Патент на изобретение RU 2643336 от 31.01.2018.
9. Халиуллин Ф.А. Тираны в синтезе биологически активных производных ксантина и бензимидазола: дис.... д-ра фарм. наук. - Уфа, 1998. - 428.
10. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt / A. Samorodov [et al.] // FASEB J. - 2014. - 28. - 1054.5.
11. The hemostatic activity of bis (2-aminoethan-1-sulfonate) calcium / K.G. Gurevich [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. - 2018. - Vol. 11, № 11. - P. 452-455. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29049.

REFERENCES

1. Low level of antithrombin III as a warning sign for developing thrombotic complications in surgical patients / K.N. Zolotukhin // Creative surgery and oncology. - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 52-56. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-52-56>.
2. Peculiarities of the Haemostatic System in pregnant patients with burdened obstetric anamnesis / B.A. Bakirov [et al.] // Creative surgery and oncology. - 2018. - Vol. 8, № 2. - P. 125-129. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>.
3. Long-Term Results of Surgical Treatment of Pulmonary Embolism (PE) by Balloon Angioplasty (BAP) in Combination with Thrombolytic Therapy / M.V. Davydenko [et al.] // Creative surgery and oncology. - 2018. - Vol. 8, № 3. - P. 196-202 [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-196-202>.
4. The screening of active compounds in derivative nitrogen-based heterocycles affecting hemostasis / F.CH. Kamilov [et al.] // Fundamental research. - 2011. - № 3. - P. 66-70. [In Russ.].
5. Polyregional aggregatometry of blood in patients with acute thrombosis as a potential model for preclinical studies of new correctors of hemostasis system ex vivo / A.L. Urakov [et al.] // Regional blood circulation and microcirculation. - 2017. - Vol. 16, № 1(61). - P. 65-71. [In Russ.].
6. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. - M.: Grif i K, 2012. - 944 s. [In Russ.].
7. Salts of [3-methyl-1-n-propyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid, exhibiting proaggregant activity / F.CH. Kamilov [et al.] // Patent RU 2459825 from 31.05.2011. [In Russ.].
8. Means showing antithrombotic effect by blocking GP IIb/IIIa platelets receptors (versions) / F.A. Khaliullin [et al.] // Patent RU 2643336 from 31.01.2018. [In Russ.].
9. Khaliullin F.A. Tiirany v sinteze biologicheskii aktivnykh proizvodnykh ksanatina i benzimidazola: dis. dokt.farm.nauk. - Ufa, 1998. - s. 428. [In Russ.].
10. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt / A. Samorodov [et al.] // FASEB J. - 2014. - 28. - 1054.5.
11. The hemostatic activity of bis (2-aminoethan-1-sulfonate) calcium / K.G. Gurevich [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. - 2018. - Vol. 11, № 11. - P. 452-455. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29049.

УДК 542.057

© Коллектив авторов, 2019

С.С. Власов^{1,2}, М.С. Юсубов^{1,2}, С.В. Кривошеков², Е.А. Безверхняя^{1,2}, Е.В. Свиридова¹, П.С. Постников¹, М.В. Белоусов^{1,2} **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ СИНТЕЗА НА РАЗМЕР МАГНИТНЫХ МИКРОЧАСТИЦ Fe(0)**

¹Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
ФГАОУ ВО «Томский политехнический университет», г. Томск

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск

Магнитные микрочастицы привлекают особое внимание благодаря возможности их использования в самых различных сферах науки и техники. Среди способов их получения наибольший интерес представляют химические методы благодаря низкой стоимости реагентов, простоте и экспрессности методик и возможности получения заданных размеров частиц за счет изменения параметров синтеза. В связи с этим оценка влияния данных параметров на размер получаемых частиц является актуальной задачей. В представленной работе описана методика синтеза микрочастиц Fe(0) путем восстановления железа (III) хлорида (FeCl₃) с помощью натрия боргидрида (NaBH₄) с последующей стабилизацией 4-карбок-