
ПОИСК АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА, ВЛИЯЮЩИХ НА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ГЕМОСТАЗА

Ф.Х. Камиллов, Г.А. Тимирханова, А.В. Самородов,
Ф.А. Халиуллин, Р.А. Губаева

Башкирский государственный медицинский университет
ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, 450000

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

Ключевые слова: кровь, тромбоцит, агрегация, антиагрегативная активность, проагрегативная активность, ксантин.

Коррекция системы гемостаза в настоящее время остается трудной и нерешенной задачей. Актуальность этой проблемы обусловлена высокой частотой и тяжелыми последствиями тромбогеморрагических состояний. Множество обменных, гуморальных, эндокринных и других механизмов составляют сложную цепь процесса тромбообразования [1]. Но, несмотря на многофакторность этого физиологического процесса, существуют ключевые звенья, без участия которых его реализация невозможна. Тромбоциты занимают одно из центральных мест в развитии тромбогеморрагических состояний на всех ее этапах, и поэтому изучение механизмов дестабилизации кровяных пластинок и поиск способов коррекции их функционального состояния является важным направлением в современной медицине.

Цель: исследовать влияние на функциональную активность тромбоцитов 8 производных ксантина, впервые синтезированных на кафедре фармацевтической химии Башкирского государственного медицинского университета.

Методы исследования: исследование влияния на функциональную активность тромбоцитов проводили *in vitro* по методу Vorn и O'Brien на агрегометре «Thromlite-1006A» на донорской крови человека [2]. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в конечной концентрации 5 мг/мл, производства «Технология-Стандарт», г. Барнаул (рис. 1 А, Б). Препараты сравнения: в качестве антиагреганта — «Трентал» (3,7-диметил-1-(5-оксогексил)ксантин, Авентис Фарма Лтд., Мумбай, Индия), в качестве гемостатика с выраженным проагрегантным действием — «Этамзилат» (диэтиламмония 2,5-диоксибензолсульфонат, производства ОАО «Биохимик», Россия).

Определение активности исследуемых производных и препаратов сравнения 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 [3]. Данные статистически обрабатывались с применением *t*-критерия Стьюдента.

Обсуждение результатов: результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

Влияние производных ксантина на функциональную активность тромбоцитов

№ п/п	Шифры соединений	Спонтанная агрегация тромбоцитов, % к контролю	Индуктор-индуцированная агрегация тромбоцитов в присутствии соединения (% к контролю)	
			АДФ	Коллаген
1	P-19	—	100,0 ± 0,0	98,8 ± 1,3
2	P-28	—	93,3 ± 2,1	95,5 ± 2,4
3	P-34	—	94,7 ± 1,6	94,9 ± 1,8
4	P-23	—	103,2 ± 2,1	105,4 ± 2,7
5	P-24	—	102,1 ± 1,8	91,7 ± 1,2
6	P-30	—	97,1 ± 1,3	102,4 ± 1,3
7	P-26	—	96,6 ± 1,7	95,6 ± 1,8
8	P-29	—	98,9 ± 1,2	98,2 ± 2,1
9	Трентал	—	48,1 ± 2,7	100,0 ± 0,0
10	Этамзилат	22,1 ± 3,4	103,7 ± 1,2	103,2 ± 1,4

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

Из данных таблицы видно, что синтезированные производные оказывают различное влияние на функциональную активность тромбоцитов. Соединение P-23 проявило исключительно проагрегантное действие, усиливая АДФ- и коллаген-индуцированную агрегацию в среднем на 3—6% в сравнении с контролем. Остальные производные в различной степени оказывают ингибирующее действие на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов.

Следует отметить, что все производные, проявившие значимую антиагрегационную активность при регистрации АДФ-индуцированной агрегации, уступали препарату сравнения «Трентал» в эквимоларной концентрации. Но при регистрации коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов активность соединений сохранялась, в отличие от «Трентала», который не влиял на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном в данной концентрации, что может свидетельствовать о более широком диапазоне антиагрегационного действия данных производных. Препарат «Трентал» проявлял активность в отношении адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов лишь в ампульной концентрации, ингибируя агрегацию тромбоцитов в среднем на 31,4% относительно контроля. При этом ампульная концентрация превосходит скрининговую практически в 3,2 раза.

Соединение P-30 проявило антиагрегационную активность при регистрации АДФ-индуцированной агрегации и выраженное проагрегантное действие при регистрации коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (рис. 2 А, Б).

В ходе исследования установлено, что при предварительной инкубации препарата «Этамзилат» в обогащенной тромбоцитами плазме отмечалась выраженная спонтанная агрегация (рис. 3А). Таким образом, основным эффектом «Этамзилата» приходится на интактные тромбоциты, провоцируя образование стойких тромбоцитарных агрегатов, и оказывает незначительное влияние на индуктор-индуцированную агрегацию тромбоцитов, тем самым потенциально повышая риск тромбообразования, с одной стороны, и оставаясь не эффективным, согласно ряду клинических испытаний, в момент кровотечения, с другой [4, 5, 6].

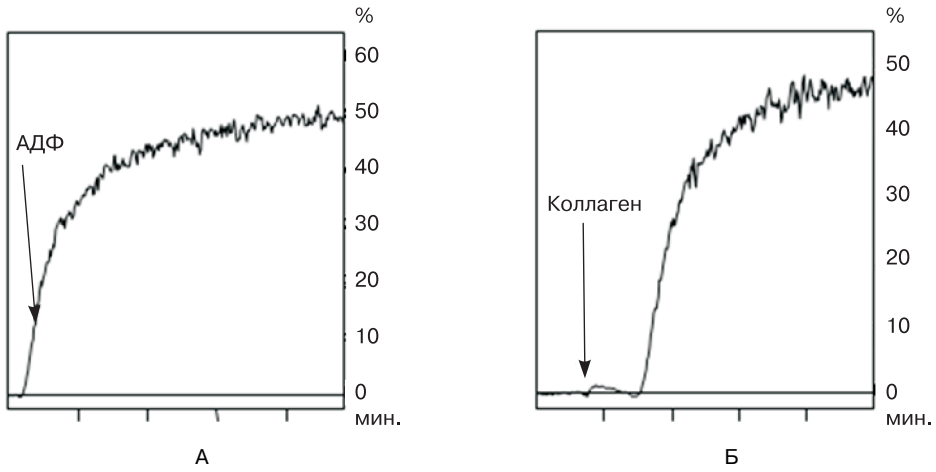


Рис. 1: А — агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ (контроль);
Б — агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном (контроль)

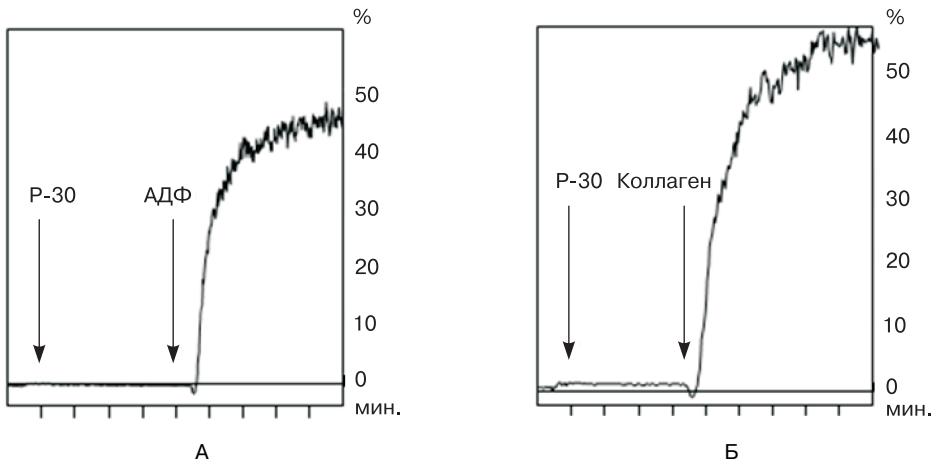


Рис. 2: А — АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в присутствии Р-30;
Б — коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов в присутствии Р-30

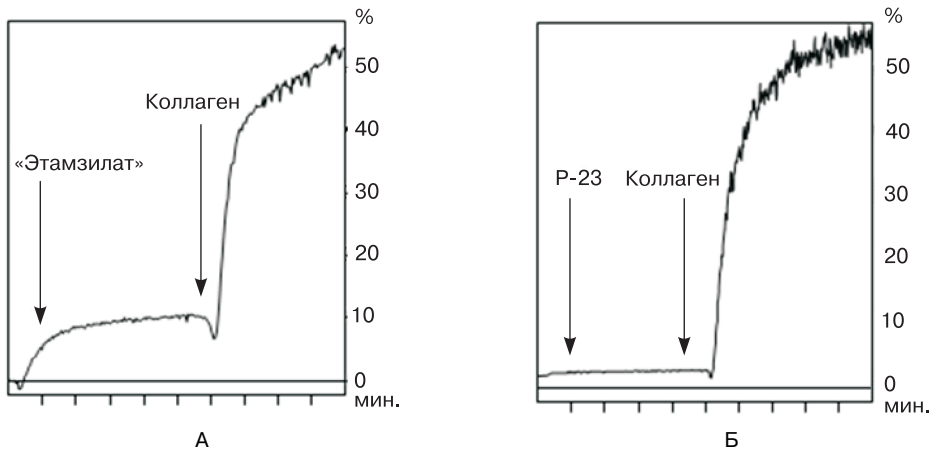


Рис. 3: А — агрегация тромбоцитов в присутствии соединения Р-23;
Б — Агрегация тромбоцитов в присутствии препарата «Этамзилат»

Данный эффект отсутствовал при исследовании соединения Р-23, проявившего стойкую проагрегантную активность на обоих видах индуктур-индуцированных агрегации тромбоцитов (рис. 3Б). Отсюда можно сделать вывод, что соединение Р-23, проявляя исключительно проагрегантную активность в момент индуцированной агрегации, оказывает более селективное, избирательное действие на тромбоцитарный компонент гемостаза в отличие от препарата сравнения.

Таким образом, в ходе исследования установлено различное влияние впервые синтезированных производных ксантина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, найдены активные соединения Р-23, Р-30, Р-24, что показывает перспективность дальнейших исследований среди производных данного ряда.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1988.
- [2] Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature*. — 1962. — Vol. 194. — P. 924—929.
- [3] Поляков А.Е., Черняк В.А. Метод исследования агрегационной функции тромбоцитов // *Лабораторное дело*. — 1989. — 10. — С. 19—20.
- [4] Schulte J., Osborne J., Benson J.W. et al. Developmental outcome of the use of etamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in a randomised controlled trial // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2005 Jan.
- [5] Lyth D.R., Booth C.M. Does ethamsylate reduce haemorrhage in transurethral prostatectomy? // *Br. J. Urol.* — 1990 Dec.
- [6] Daneshmend T.K., Stein A.G., Bhaskar N.K., Hawkey C.J. Failure of ethamsylate to reduce aspirin-induced gastric mucosal bleeding in humans // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1989 Jul.

SEARCH FOR COMPOUNDS WITH ANTIAGGREGATION AND PROAGGREGATION ACTIVITY AMONG XANTINE DERIVATIVES

F.Kh. Kamilov, G.A. Timirkhanova, A.V. Samorodov,
F.A. Khaliullin, R.A. Gubaeva

Bashkirian State Medical University
Lenin str., 3, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia, 450000

Biological activity of first synthesized 8 xantine derivatives has been studied. Differences in impact of the compounds on blood coagulability have been shown. Obtained active derivatives prove the perspectives of further investigations of bioactive substances.

Key words: blood, platelets, aggregation, antiaggregation activity, proaggregation activity, xantine.