

---

## 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

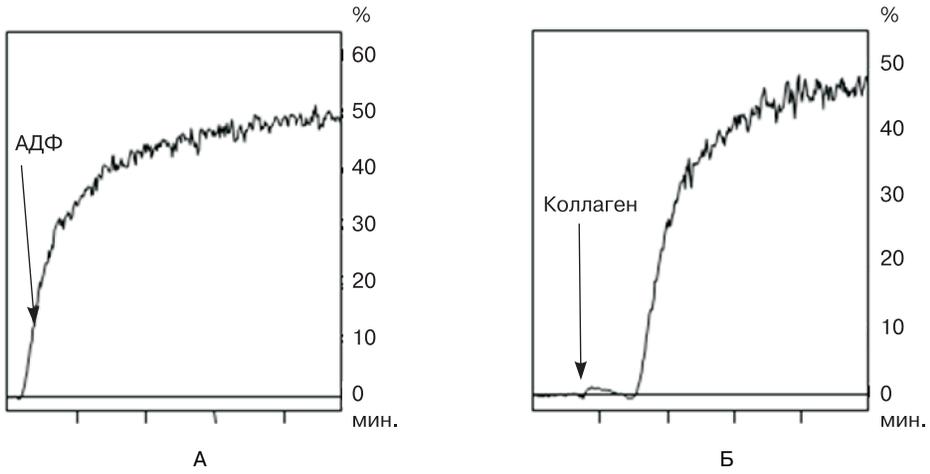
Примечание: данные достоверны ( $p < 0,05$ ).

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.

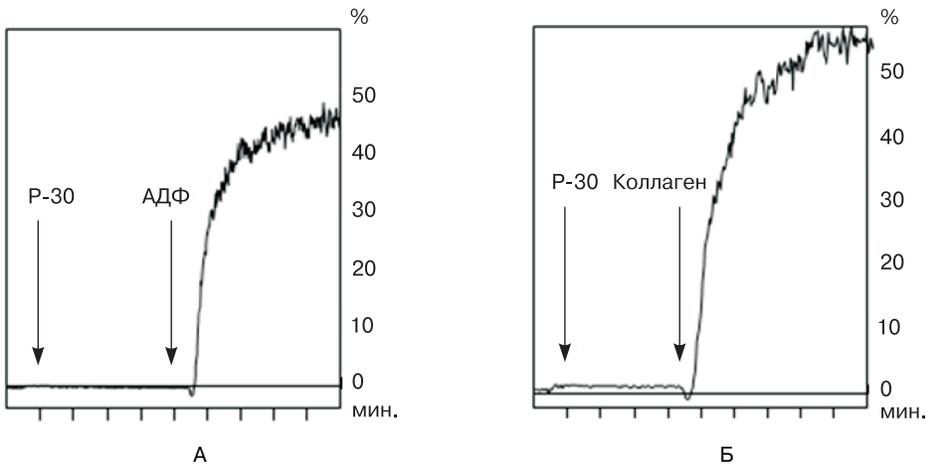
Следует отметить, что все производные, проявившие значимую антиагрегационную активность при регистрации АДФ-индуцированной агрегации, уступали препарату сравнения «Трентал» в эквимоллярной концентрации. Но при регистрации коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов активность соединений сохранялась, 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).

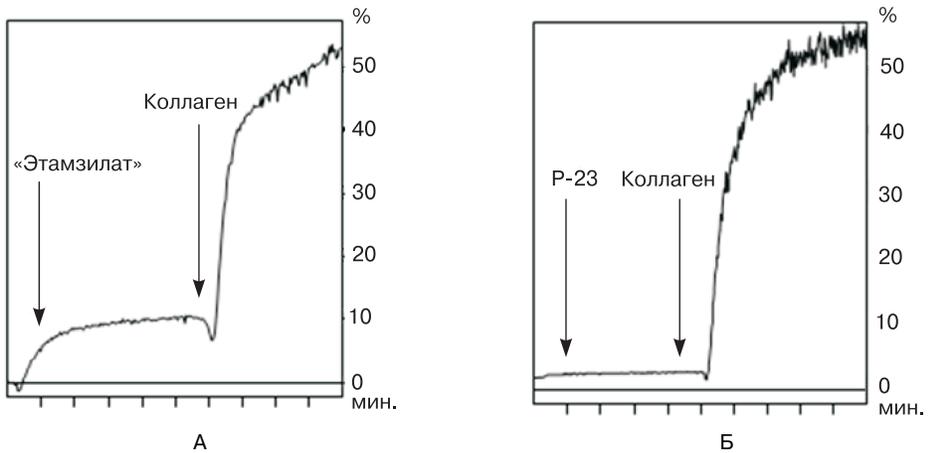
В ходе исследования установлено, что при предварительной инкубации препарата «Этамзилат» в обогащенной тромбоцитами плазме отмечалась выраженная спонтанная агрегация (рис. 3А). Таким образом, основной эффект «Этамзилата» приходится на интактные тромбоциты, провоцируя образование стойких тромбоцитарных 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 P-30;  
Б — коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов в присутствии P-30



**Рис. 3:** А — агрегация тромбоцитов в присутствии соединения P-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.