

Н.А. Бондарева, аспирант
П.П. Пурыгин, проф., д-р хим. наук
(Самарский национальный исследовательский университет имени академика
С.П. Королева, Самара, Россия)

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ТАУРИНА

Объект исследования: 5 субстанций веществ, впервые синтезированных на кафедре неорганической химии Самарского Университета (г. Самара, Россия).

Цель исследования: определение биологической активности впервые синтезированных веществ.

Задачи исследования:

Изучение влияния впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на агрегацию тромбоцитов, индуцированной АДФ и коллагеном, в условиях *in vitro* на донорской крови человека.

Расчет показателей LD50.

Материалы и методы.

Вся экспериментальная работа выполнена на кафедре биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в соответствии с рекомендациями "Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ [1].

Эксперименты в условиях *in vitro* выполнены на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18-24 лет. Общее количество доноров составило 59 человек. Забор крови для исследования соединений в отношении системы гемостаза проводился из кубитальной вены с использованием систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Becton Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови использовался 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Все тесты проводились на обогащенной и обедненной тромбоцитами плазмах. Образцы богатой тромбоцитами плазмы получали центрифугированием цитратной крови при 1000 об/мин в течение 10 минут, бестромбоцитарной плазмы - при 3000 об/мин в течение 20 минут. В работе использовалась центрифуга ОПН-3.02 (ОАО ТНК "ДАСТАН", Киргизия).

Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Born (Born G.G.V. Nature (London).-1962 .-V.194.) на агрегометре "Thromlite-1006A" (Россия) и лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов "Биола 230LA" (ООО НПФ «БИОЛА»,

Россия). Определение антиагрегационной активности исследуемых веществ и препаратов сравнения проводили в конечной концентрации 2×10^{-3} моль/л. В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл производства “Технология-Стандарт” (Россия, г. Барнаул).

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США).

Метод синтеза солей таурина:

К раствору (0,032 моль) соединения (1–5) в 100 мл дистиллированной воды добавляют в виде порошка 0,016 моль карбоната щелочного металла (Li, Na, K) или оксида щелочноземельного металла (Mg, Ca) при перемешивании. Далее смесь нагревают при 100°C в течение часа при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Осадок фильтруют в случае соединений таурат Na, таурат Ca, растворитель (воду) упаривают и получают соединения: таурат натрия, таурат магния, таурат лития, таурат калия, аминокaproновая кислота (АК) и таурин [2].

Результаты исследования:

Растворение соединений проведено в водно-спиртовом растворе при нагревании. К исследованию допускались прозрачные растворы веществ, не образующие осадка в течение минимум 2 часов отстаивания при комнатной температуре после растворения. Конечная концентрация спирта малорастворимых в воде веществ не превышала 5%. Хранение разведенных веществ проводилось в условиях холодильника при температуре $+2\text{--}+8^{\circ}\text{C}$ не более 4 суток [3].

Показатели антиагрегационной активности новых веществ представлены в таблице 2.

Таблица 2. - Показатели антиагрегационной активности исследуемых веществ и препаратов сравнения, Me (0,25-0,75).

№	Шифр	АДФ, %	p	Коллаген, %	p
1.	Таурат магния	-1,7 (-0,5/-3,3)	$p_5=0,001$	- 1,5 (1,3-2,7)	$p_5=0,3$
2.	Таурат лития	1,7 (0,8-3,6)	-	1,1 (0,7-2,4)	-
3.	Таурат натрия	4,5 (5,3-9,1)	-	5,7 (5,1-8,9)	-
4.	Таурат калия	8,5 (7,3-10,1)	$p_1=0,3$ $p_2=0,001$ $p_3=0,003$	9,7 (7,4-10,5)	$p_1=0,003$ $p_2=0,002$
5.	АК+таурин	11,8 (8,7-12,5)	$p_1=0,007$ $p_2=0,004$ $p_3=0,09$	12,3 (10,5-13,9)	$p_1=0,003$ $p_2=0,008$ $p_3=0,001$ $p_4=0,0003$

Примечание: данные достоверны в сравнении с контролем при $p < 0,05$; $n=6$. Уровень статистической значимости различий в сравнении с эуфиллином (p1), кофеин-бензоат натрия (p2), аспирином (p3), пентоксифиллином (p4), этамзилатом (p5).

Выводы

1. Синтезированы соли тауратов лития, калия, магния, натрия, кальция.
2. Соединения показали различной степени выраженности влияние на функциональную активность тромбоцитов.
3. Таурат магния проявил проагрегантный эффект, увеличивая агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ на 1,5%, а коллагеном на 1,7% в сравнении с контролем, что уступает значениям этамзилата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.).
2. Синтез и изучение антиоксидантных свойств производных α -аминокислот и таурина /Усков В. Г., Ермохин В.А., Гильмутдинова А. С., Пурьгин П. П., Болотова Т. В. // Бутлеровские сообщения. – 2018. Т. 54. № 4. С. 75-81.
3. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сборник докладов. Под ред. проф. Е.Б. Бурлаковой. - М.: Изд-во РУДН, 2005. - С. 147-154