

исследования возможно однократно в жизни больного, в дальнейшем при планировании каких-либо вмешательств, оценке анатомо-топографических соотношений лицевого скелета возможно будет в течение многих лет использовать полученные данные, так как больной может хранить их на любом цифровом носителе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е. В. // Клиническая стоматология. — 1998. — № 1. — С. 17—18.
2. Боровский Е. В., Шохова Н. С., Макеева И. М. // Клиническая стоматология. — 1998. — № 2. — С. 8—11.
3. Гайворонский И. В., Смирнова М. А., Гайворонская М. Г. // Вестн. С.-Петерб. гос. ун-та. Серия 11: Медицина. — 2008. — Вып. 3.
4. Гайворонский И. В., Смирнова М. А., Гайворонская М. Г. // Вестн. С.-Петерб. гос. ун-та. Серия 11: Медицина. — 2009. — Вып. 2. — С. 99—103.
5. Лузина В. В., Мануйлов О. Е. // Стоматология. — 1995. — № 1. — С. 41—42.

6. Николаев А. И., Цепов Л. М., Шаргородский А. Г. // Клиническая стоматология. — 1999. — № 4. — С. 16—20.

7. Пискунов С. З., Пискунова Г. З. // Вестн. отоларингологии. — 1992. — № 4. — С. 18.

8. Свержевский Л. И. // Ежемесячник ушных, горловых и носовых болезней. — 1910. — Т. 5, № 12. — С. 635—645.

9. Шульман Ф. И. Особенности клинической картины хронических верхнечелюстных синуситов, развившихся в результате проникновения в пазуху пломбирочного материала // Матер. VII международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, 28—30 мая 2002 г. — СПб., 2002. — С. 170—171.

## Контактная информация

**Мареев Олег Вадимович** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, e-mail: ovmareew@mail.ru

УДК 615.273.53

## ВЛИЯНИЕ ВПЕРВЫЕ СИНТЕЗИРОВАННОГО ВЕЩЕСТВА 4-ХЛОРФЕНИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОАТА НА СВЕРТЫВАНИЕ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КРОВОТЕЧЕНИЯ

**А. В. Старкова, Б. Я. Сыропятов, Ф. В. Собин, Н. А. Пулина**

*Пермская государственная фармацевтическая академия*

Целью работы стало исследование влияния впервые синтезированного вещества 4-хлорфенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноата тиазолиаммония (ФС 169) на свертывание цельной крови кроликов *in vitro* и *in vivo* и продолжительность кровотечения у мышей. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что вещество ФС 169 действует в организме кроликов и мышей. Вещество значительно замедляет свертывание крови. Продолжительность эффекта соединения ФС 169 при внутривенном введении сохраняется в течение 2 ч. Следовательно, данное вещество является перспективным для дальнейших углубленных исследований.

*Ключевые слова:* 4-хлорфенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат тиазолиаммония, прямые антикоагулянты.

## EFFECT OF ORIGINAL SUBSTANCE 4-CHLOROPHENYL-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENOATE THIAZOLINEAMMONIUM ON BLOOD CLOTTING AND THE DURATION OF BLEEDING

**A. V. Starkova, B. Ya. Syropyatov, F. V. Sobin, N. A. Pulina**

The objective of our work was to study the *in vitro* and *in vivo* effect of a new original substance 4-chlorophenyl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenate thiazolineammonium (FS 169) on blood clotting in rabbits and the duration of bleeding in mice.

The obtained data indicate that the substance FS 169 is active in the body of rabbits and mice. The substance slows down blood clotting significantly. The duration of the effect produced by FS 169 upon intragastric introduction amounted to 2 hours. Therefore, this material is promising for further in-depth research.

*Key words:* 4-chlorophenyl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenate thiazolineammonium; direct anticoagulants.

Общим показанием к применению антикоагулянтов является опасность тромбообразования. Их широко используют в хирургической и терапевтической практике. Однако у применяемых в настоящее время пря-

мых антикоагулянтов имеются недостатки, которые ограничивают их использование.

Так, основными недостатками стандартного нефракционированного гепарина являются низкая биодоступ-

ность, отсутствие достоверной связи между величиной дозы и выраженностью эффекта. Отсюда возникает необходимость частых повторных определений показателей гемостаза. При применении гепарина возможны реакции в местах инъекций (уплотнение, раздражение, боль, гематома, некрозы кожи), головная боль, озноб, гипертермия, тошнота, рвота, запор. При введении препарата более 3 дней — развитие иммунной тромбоцитопении и остеопороза, существует риск возникновения гиперкалиемии за счет угнетения синтеза альдостерона, усиление тромбообразования после отмены препарата [5, 6].

Главным недостатком низкомолекулярных гепаринов является высокая стоимость лечения и риск развития геморрагических осложнений [5, 6].

При использовании фондапаринукса сообщалось о возникновении гематом, сыпи или зуда в местах подкожных инъекций, обратимом бессимптомном увеличении уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, тромбоцитопении, возникновении головной боли, озноба, гипертермии, тошноты, запора, бессонницы, аллергических реакций [6].

Ингибиторы тромбина прямого действия с осторожностью следует применять при хронической почечной недостаточности даже умеренной степени (КК 30—50 мл/мин), у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), массой тела менее 50 кг. Среди частых побочных эффектов препаратов этой группы являются кровотечения, абдоминальный синдром, повышение активности печеночных трансаминаз, послеоперационная серома, колебания артериального давления, инфекции, задержка мочи [6]. Кроме того, эти препараты являются дорогостоящими.

Поэтому поиск новых соединений, обладающих антикоагулянтной активностью, является актуальным.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование влияния впервые синтезированного вещества 4-хлорфенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутената тиазолиаммония (ФС 169) на свертывание цельной крови кроликов *in vitro* и *in vivo* и продолжительность кровотечения у мышей.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование свертывания цельной крови проводилось с помощью коагулометра «Минилаб 701» [1]. Использовали цитратную (3,8 %) кровь беспородных кроликов.

Для определения активности *in vitro* в ковету помещали 100 мкл крови и добавляли 100 мкл 0,2%-го раствора соединения ФС 169, для контроля вместо вещества добавляли 100 мкл изотонического раствора хлорида натрия. В качестве препарата сравнения использовали

гепарин (1 ЕД/мл крови в 100 мкл изотонического раствора хлорида натрия). Затем пробы инкубировали в течение 60 с. Добавляли 100 мкл 1%-го раствора хлорида кальция и приступали к измерению.

Определение острой токсичности соединения ФС 169 проведено на беспородных мышах массой 18—30 г при внутрижелудочном введении [4]. ЛД<sub>50</sub> исследуемого соединения составила 3550 (2900—4200) мг/кг.

Исследования *in vivo* проведены на беспородных кроликах массой 2—3 кг. Соединение ФС 169 вводили внутрижелудочно через зонд в дозе 90 мг/кг (1/40 ЛД<sub>50</sub> при пероральном введении). Забор крови производили до введения и через 30, 60, 90 и 120 мин после введения соединения.

Исследование влияния соединения ФС 169 на длительность кровотечения проводили по методу L. Stella [2] на беспородных мышах массой 20—25 г. Соединение ФС 169 вводили внутрижелудочно в дозе 355 мг/кг (1/10 от ЛД<sub>50</sub>). После дозированного ранения (хвост мыши обрезался на 5 мм) вытекающую кровь осушали фильтровальной бумагой через каждые 15 с. О длительности кровотечения судили по времени от момента среза до прекращения кровотечения. Фиксировалось время окончания кровотечения до введения соединения и через 1 и 2 ч после введения. При повторных исследованиях удаляли струп с поверхности раны. Результаты обработаны статистически способом вариационной статистики по методу Фишера-Стьюдента [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании влияния на свертывание цельной крови *in vitro* были получены следующие данные (табл. 1).

Как видно из табл. 1, соединение ФС 169 *in vitro* значительно удлиняет время свертывания крови. Его эффективность сопоставима с уровнем активности гепарина.

Данные, полученные при внутрижелудочном введении соединения ФС 169, представлены в табл. 2.

Результаты свидетельствуют о том, что соединение действует при внутрижелудочном введении, достаточно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная активность отмечается после 30 мин после введения и равна 133,0 % от исходного уровня свертывания крови. Продолжительность эффекта составляет 120 мин.

При исследовании влияния соединения ФС 169 на длительность кровотечения получены результаты, приведенные в табл. 3.

Таблица 1

Влияние соединения ФС 169 и гепарина на свертывание крови *in vitro*

Исследуемое вещество	Время свертывания, с; контроль	Время свертывания, с; опыт	% изменения свертываемости	Количество исследований (n)	P
ФС 169	141,30 ± 7,28	540,10 ± 88,82	-282,2	6	<0,01
Гепарин	145,70 ± 9,64	618,30 ± 55,88	-324,4	9	<0,001

Примечание. P — в сравнении с контролем.

Таблица 2

### Влияние соединения ФС 169 на свертывание крови при внутривенном введении

Интервал	Время свертывания, с	% изменения свертываемости	n	P
Исходная свертываемость	111,7 ± 4,66		10	
30 мин	260,30 ± 8,41	-133,0	10	<0,001
60 мин	232,30 ± 21,18	-108,0	10	<0,001
90 мин	223,70 ± 27,37	-100,3	10	<0,01
120 мин	134,50 ± 5,32	-20,4	10	<0,01

Примечание. Здесь и далее: P — в сравнении с исходной свертываемостью.

Таблица 3

### Влияние соединения ФС 169 на длительность кровотечения

Показатель	Длительность кровотечения, с	% изменения продолжительности кровотечения	n	P
Исходная длительность кровотечения, контроль, с	455,6 ± 32,81		8	
Через 1 час после введения ФС 169	1225,0 ± 57,94	-168,9	8	<0,001
Через 2 часа после введения ФС 169	613,1 ± 49,54	-34,6	8	<0,05

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что данное соединение достоверно увеличивает длительность кровотечения после внутривенного введения мышам на 168,9 % через 1 ч после введения и на 34,6 % через 2 ч после введения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что вещество ФС 169 относится к 3-му классу токсичности, то есть является умеренно токсичным. Оказывает действие при внутривенном введении. Действует в организме кроликов и мышей. Достаточно быстро всасывается. Наиболее выраженный эффект на свертывание цельной крови при внутривенном введении отмечается уже через 30 мин после введения соединения. Вещество значительно замедляет свертывание крови. Продолжительность эффекта соединения ФС 169 при внутривенном введении сохраняется в течение 2 ч. Следовательно, данное вещество является перспективным для дальнейших углубленных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анализатор показателей гемостаза МИНИЛАБ 701. Техническое описание и инструкция по эксплуатации. — М.: Юнимед, 2002. — 36 с.

2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 294 с.

3. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980. — 313 с.

4. Прозоровский В. В. // Фармакология и токсикология. — 1978. — № 4. — С. 497—502.

5. Середа А. П. Профилактика тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. URL: <http://www/travmaorto.ru> 96.html, дата обращения к ресурсу 4 февраля 2013.

6. Тихонов Р. М., Стойко Ю. М., Замятин М. Н., Божкова С. А. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: Методические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М., 2006. — 20 с.

#### Контактная информация

**Старкова Алла Валентиновна** — к. м. н., старший преподаватель кафедры физиологии, Пермская государственная фармацевтическая академия, e-mail: [allaperm@list.ru](mailto:allaperm@list.ru)