

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального
образования

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ**

*Кафедра фармакологии и клинической
фармакологии*

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ВАНАДИЯ НА ГЕМОКОАГУЛЯЦИЮ

*Дипломник: Сигиневич И.А., студентка 5 курса
382 группы ФФ СПХФА.*

*Руководитель: Ивкин Д.Ю., к.б.н, старший
преподаватель.*

*Санкт-Петербург
2013*

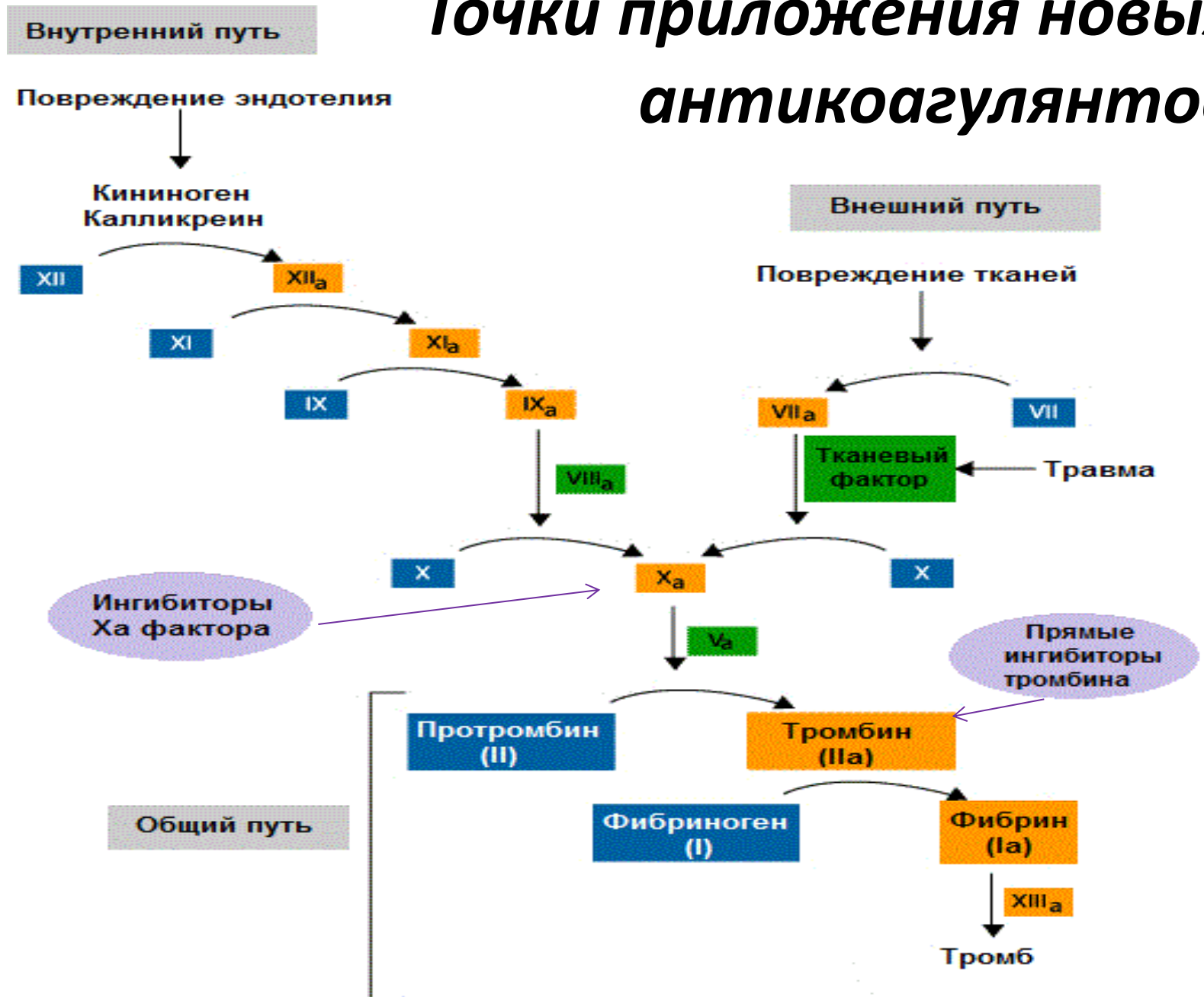
Цель исследования

Определение фармакологической активности комплексных соединений ванадия (IV) и образующих их лигандов по отношению к системе гемокоагуляции и оценка их влияния на форменные элементы крови.

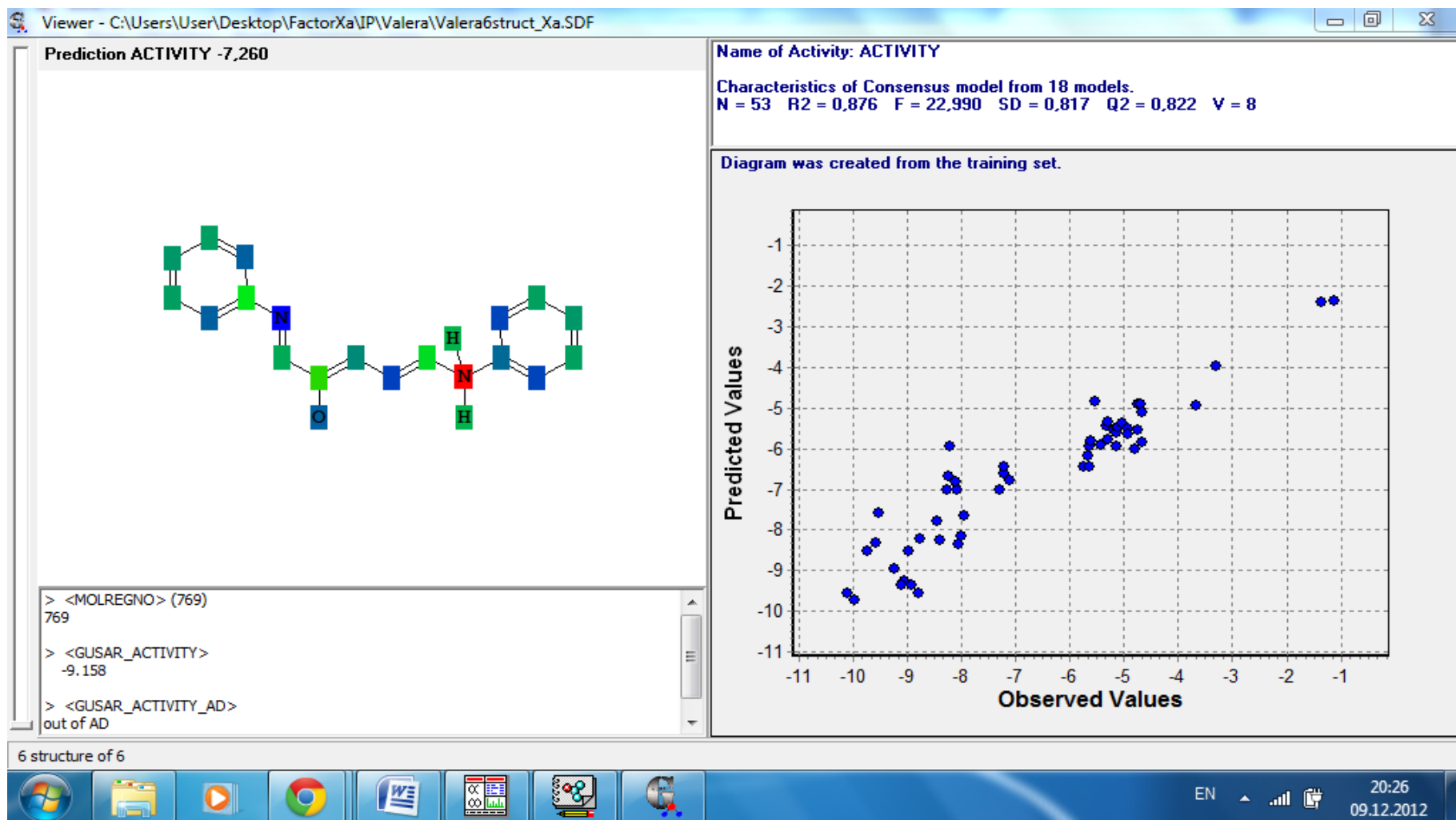
Задачи исследования

1. Анализ литературы по перспективным направлениям воздействия на гемокоагуляционный каскад;
2. Определение потенциальной гемокоагуляционной активности и токсичности комплексных соединений ванадия (IV) с помощью методов компьютерного прогнозирования фармакологической активности;
3. Литературный поиск и обоснование выбора наиболее эффективных референс-препаратов;
4. Определение токсичности исследуемых субстанций и оценка их влияния на форменные элементы крови;
5. Экспериментальное определение гемокоагуляционной активности комплексных соединений ванадия (IV) в сравнении с образующими их лигандами и наиболее эффективными референс-препаратами.

Точки приложения новых антикоагулянтов



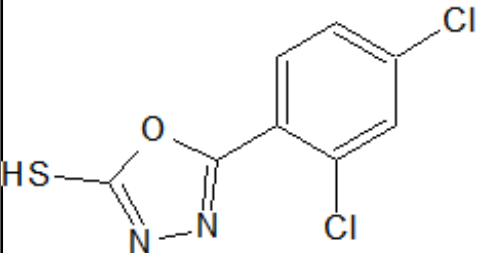
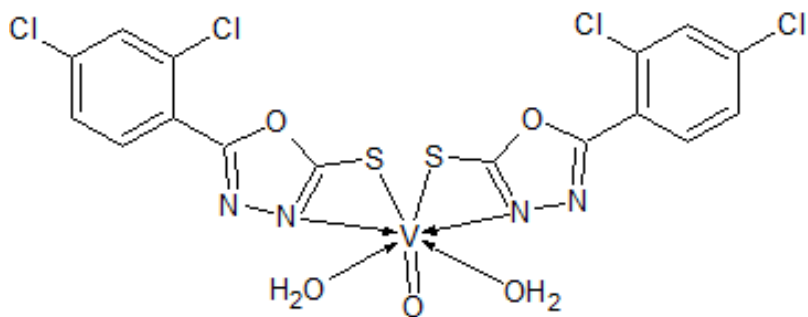
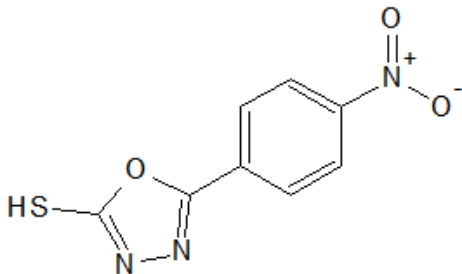
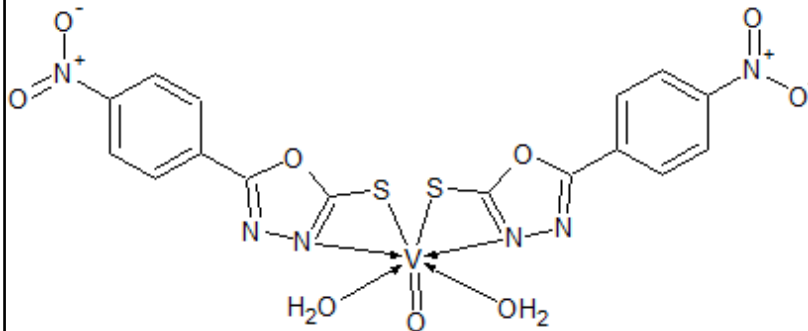
Компьютерное прогнозирование в программе GUSAR



Параметры модели: N=53, R²=0,876 , F=22,99, Q²=0,822, V=8

Значения приведенных параметров говорят об *устойчивости* построенной модели.

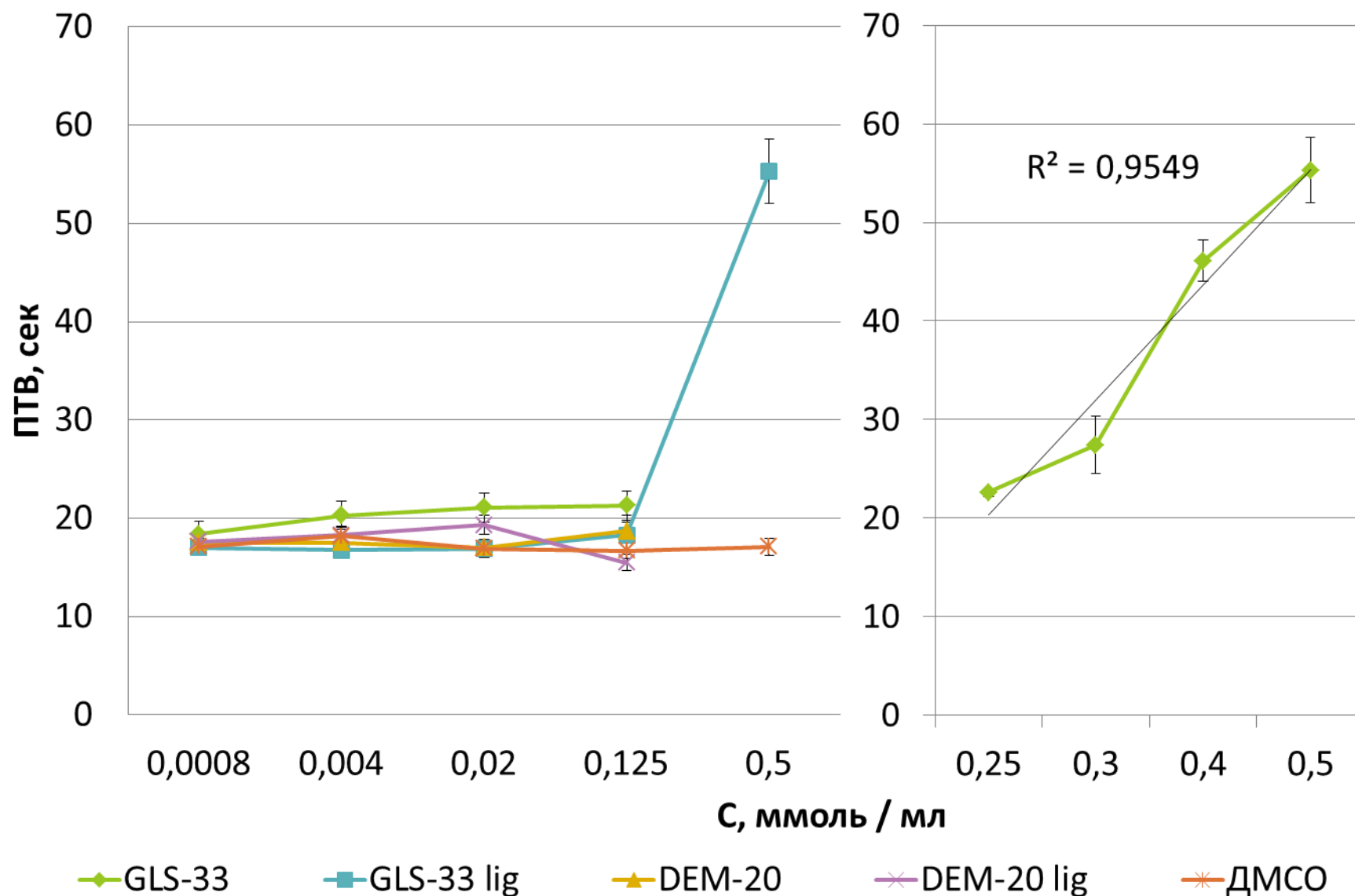
Исследуемые соединения

Шифр	Лиганд	Шифр	Комплекс
GLS-33 lig	 5-(2,4-дихлорфенил)- 1,3,4-оксадиазол-2-тиол	GLS-33	 Комплекс ванадия (IV) с 5-(2,4- дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиолом
DEM-20 lig	 5-(4-нитрофенил)-1,3,4- оксадиазол-2-тиол	DEM-20	 Комплекс ванадия (IV) с 5-(4-нитрофенил)- 1,3,4-оксадиазол-2-тиолом

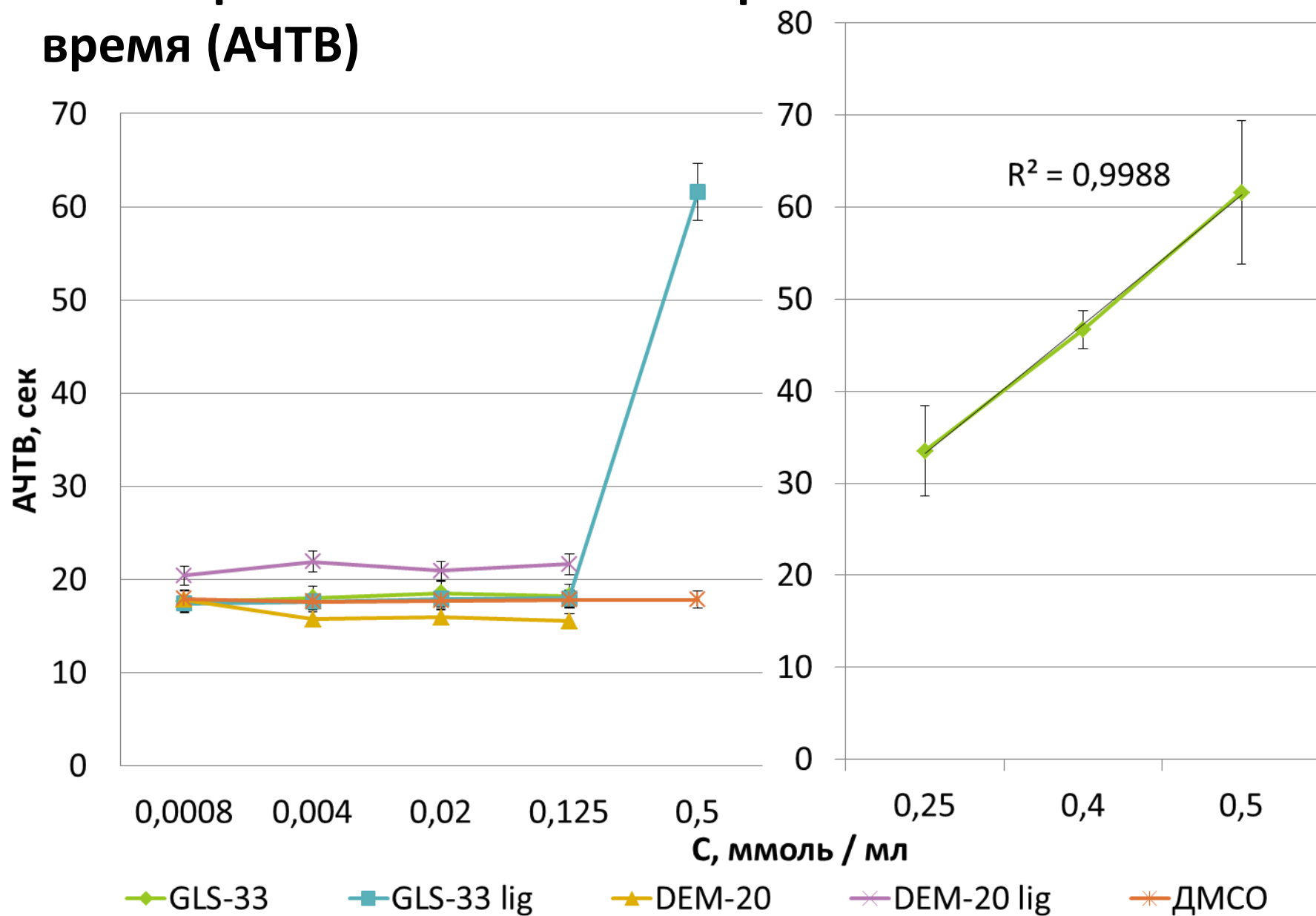
Референс-препараты

МНН	Механизм действия	Лекарственная форма
1. Ривароксабан	Антикоагулянт, ингибитор Ха фактора	Ксарелто® таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг; 
2. Дабигатрана этексилат	Антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина	 Прадакса® капсулы 110 мг;
3. Тикагрелор	Антиагрегант, антагонист P2Y ₁₂ рецепторов тромбоцитов	Брилинта® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 90 мг; 
4. Клопидогрела бисульфат	Антиагрегант, ингибитор связывания АДФ с рецепторами тромбоцитов	 Субстанция, производства фирмы «Dr. Reddy's»

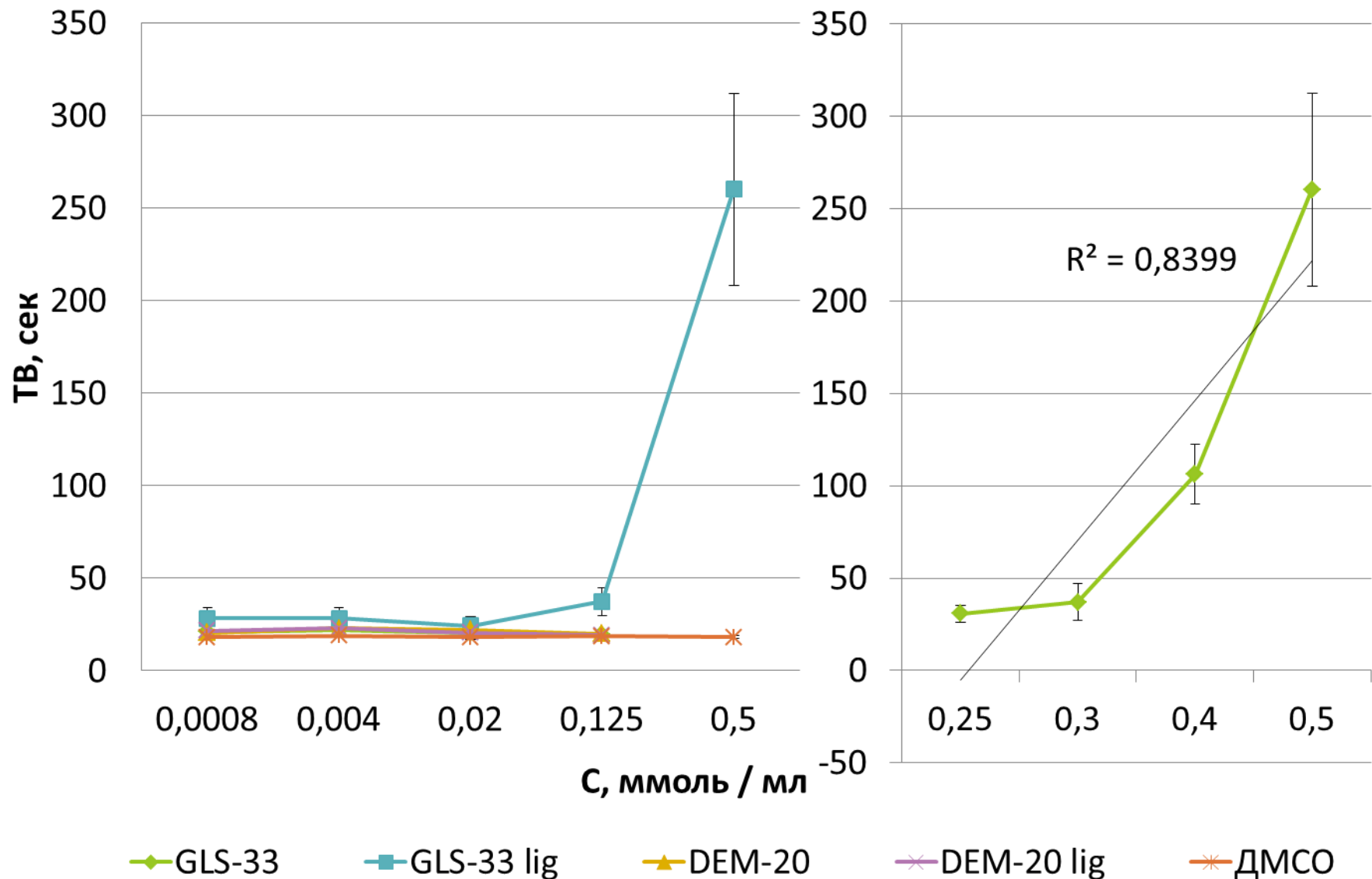
Исследование антикоагулянтной активности *in vitro* - протромбиновое время (ПТВ)



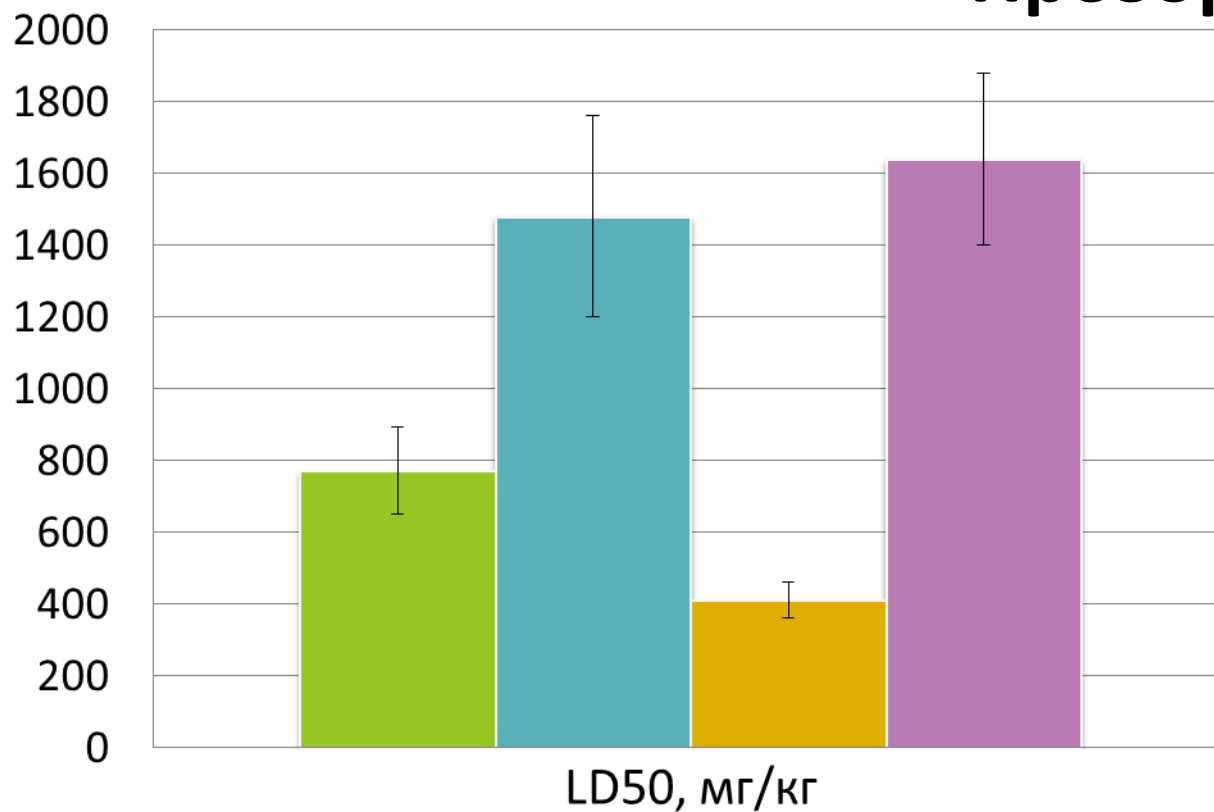
8 Исследование антикоагулянтной активности *in vitro* - Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)



Исследование антикоагулянтной активности *in vitro* - тромбиновое время (ТВ)

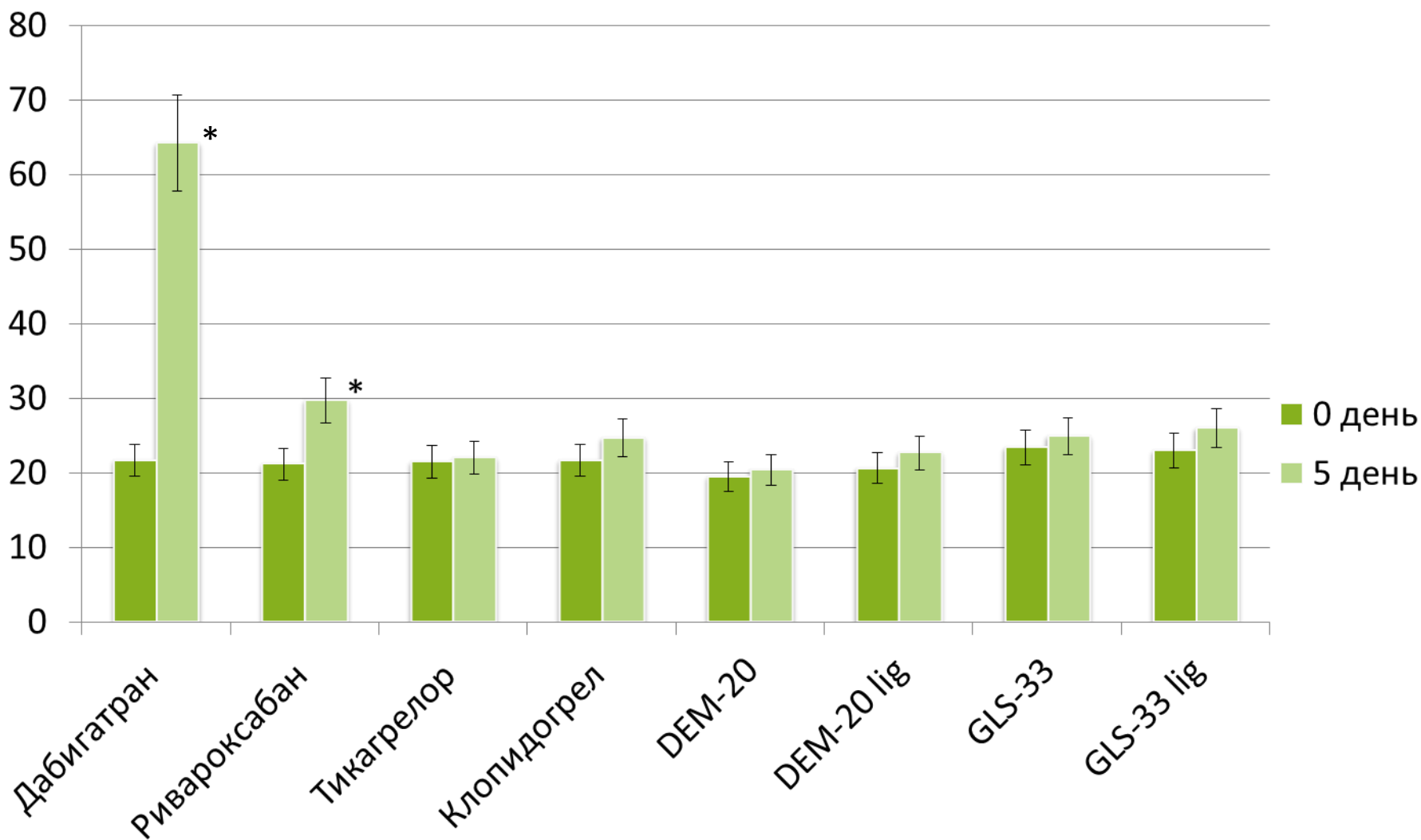


Определение острой токсичности (полулетальной дозы LD₅₀) по методу Прозоровского



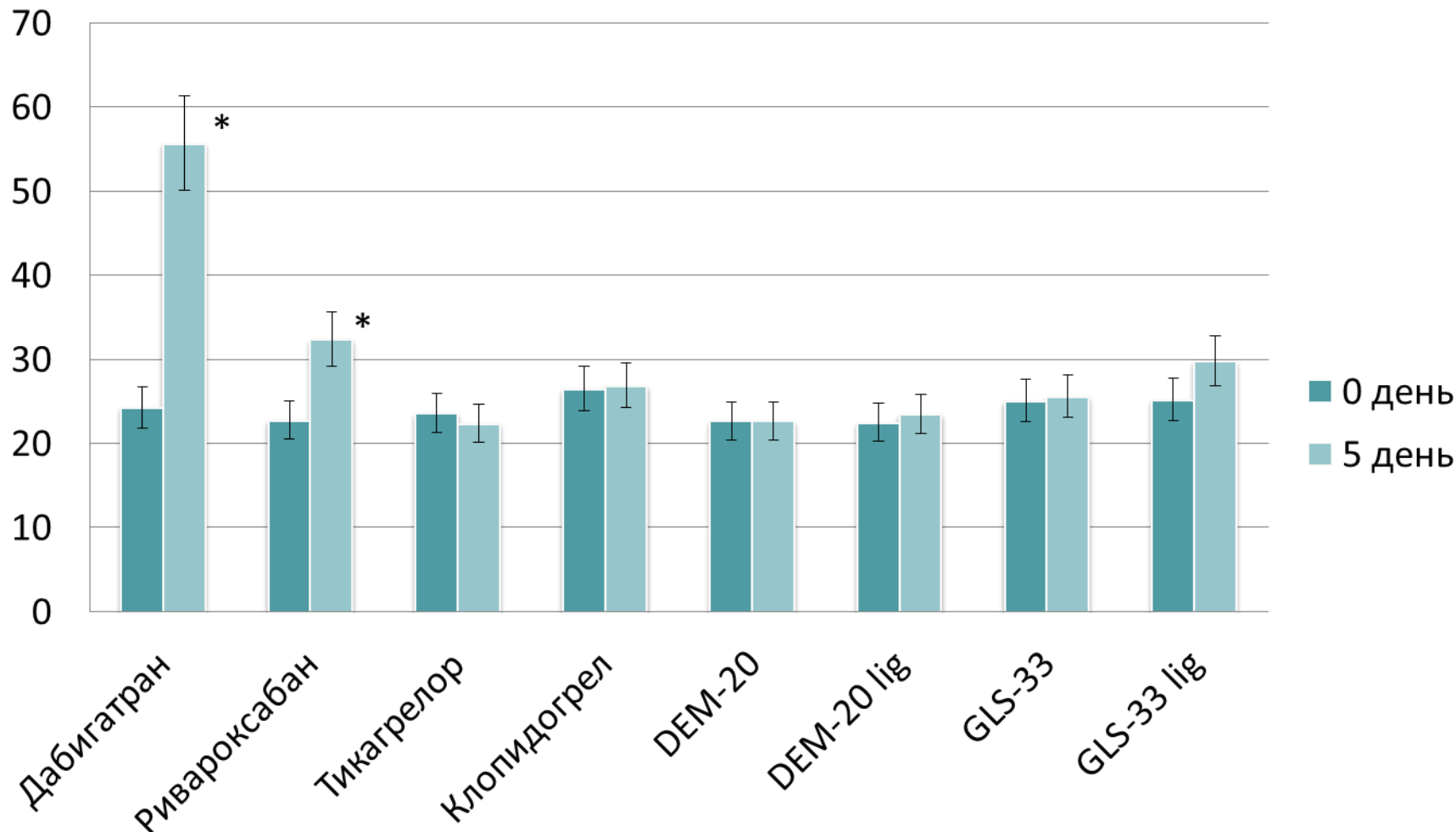
■ GLS-33	771
■ GLS-33 lig	1480
■ DEM-20	410
■ DEM-20 lig	1640

Определение протромбинового времени (ПТВ) до и после пятидневного перорального введения



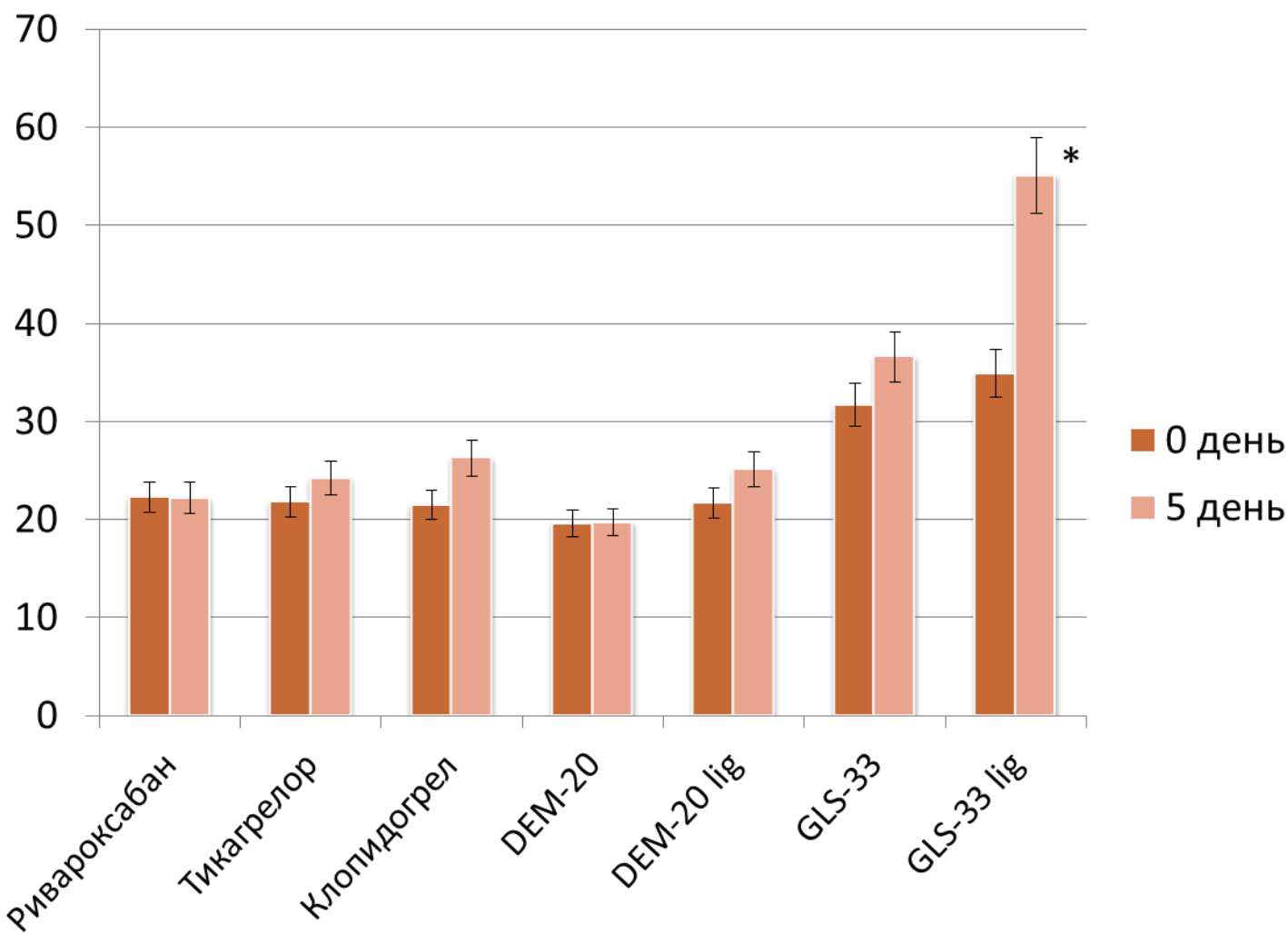
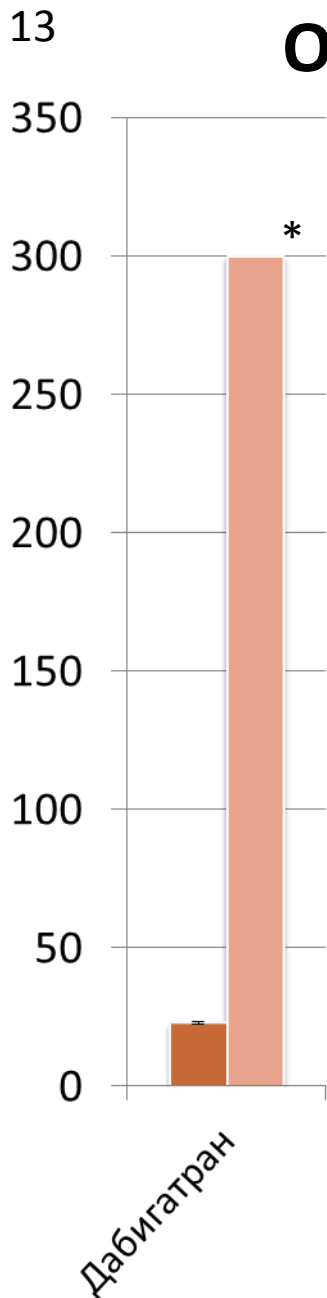
* - различия достоверны при $p \leq 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до и после пятидневного перорального введения



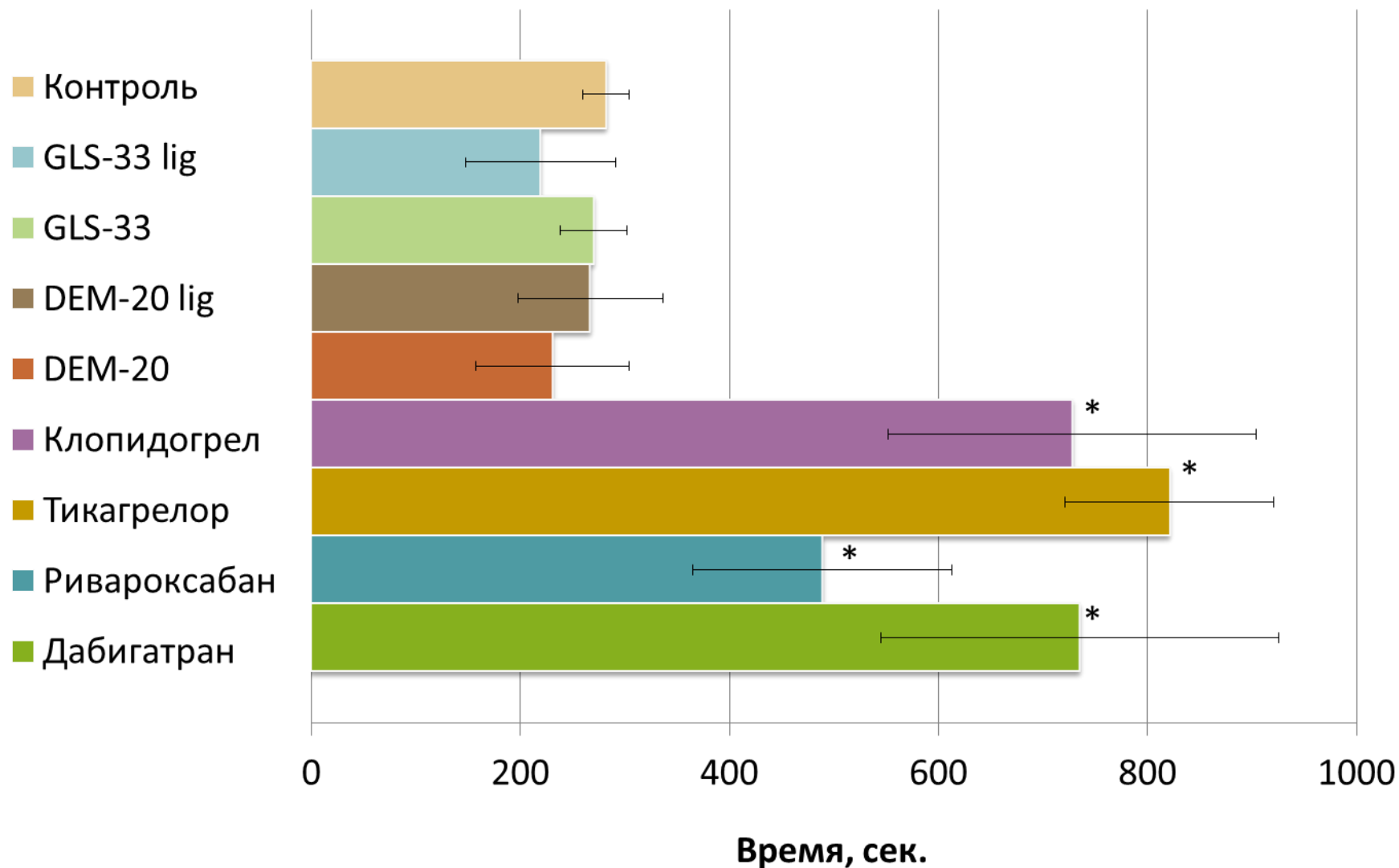
* - различия достоверны при $p \leq 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

Определение тромбинового времени (ТВ) до и после пятидневного перорального введения



* - различия достоверны при $p \leq 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

Определение времени хвостового кровотечения



* - различия достоверны при $p \leq 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

Изменение гематологических показателей: эритроцитарное звено

	RBC (10 ¹² /л)		HGB (г/л)		HCT (%)	
	0 день	5 день	0 день	5 день	0 день	5 день
GLS-33	8,3±0,4	7,6±0,3*	147,7±16,7	144,3±8,5	49,7±4,5	45,0±1,7
GLS-33 lig	8,3±0,9	7,6±0,2	148,7±11,2	149,0±5,6	48,8±3,0	45,7±3,0
DEM-20	8,1±0,6	7,8±0,5	149,0±8,4	141,4±8,0	45,3±2,5	45,1±3,3
DEM-20 lig	8,5±0,5	8,4±0,4	152,2±6,3	150,2±6,1	47,9±2,2	47,9±1,4
Дабигатрана этексилат	8,9±0,1	8,1±0,5*	170,3±4,2	157,3±5,1*	54,3±2,6	47,6±2,4*
Ривароксабан	8,1±0,7	7,7±0,3	153,6±12,2	145,2±4,0	47,9±3,9	44,5±2,0
Тикагрелор	9,2±0,8	7,9±0,5	169,8±6,6	151,8±5,7*	54,9±0,8	46,5±2,3*
Клопидогрел	8,8±0,7	8,2±0,4	157,4±3,2	150,0±2,8*	48,8±2,1	46,1±1,6

* - различия достоверны при $p \leq 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

Изменение гематологических показателей: тромбоцитарное звено

	PLT ($10^9/\text{л}$)		PCT (%)	
	0 день	5 день	0 день	5 день
GLS-33	662,3±178,5	519,0±194,0	0,47±0,10	0,39±0,10
GLS-33 lig	600,3±97,4	489,0±168,9	0,45±0,08	0,37±0,10
DEM-20	471,0±118,7	664,8±52,9*	0,35±0,09	0,48±0,04*
DEM-20 lig	436,6±40,6	518,6±66,8	0,32±0,02	0,37±0,06
Дабигатрана этексилат	558,7±24,6	450,7±36,7*	0,39±0,05	0,35±0,05
Ривароксабан	506,6±127,3	476,8±97,3	0,39±0,11	0,37±0,07
Тикагрелор	592,3±73,1	493,8±51,6	0,45±0,04	0,38±0,04
Клопидогрел	439,3± 69,9	370,3±73,6	0,33±0,05	0,29±0,05

* - различия достоверны при $p \leq 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

1. Проведен анализ литературных данных и выяснены перспективные направления воздействия на гемокоагуляционный каскад (Тромбин и Ха фактор);
2. Данные, полученные с помощью компьютерной модели QSAR для соединений GLS-33 lig и DEM-20 lig соответствуют данным, полученным в результате экспериментальных исследований. Таким образом, модель QSAR можно считать достоверной и успешно использовать ее в дальнейшем;
3. В ходе анализа литературных источников были выбраны 4 референс-препарата с различными точками приложения из двух фармакологических групп, которые наиболее удовлетворяют цели данного исследования. Полученные в результате эксперимента данные соответствуют представленным в регистрационных досье на используемые препараты;
4. Оценка острой токсичности исследуемых субстанций позволяет отнести их к малотоксичным соединениям. Токсичность комплексных соединений значительно превышала токсичность лигандов, что связано с наличием ванадия (IV) в структуре комплексов. Только комплекс DEM-20 оказывал влияние на тромбоцитарное звено крови, а при приеме комплекса GLS-33 у животных уменьшалось количество эритроцитов. Остальные субстанции на гематологические показатели не влияли.
5. При экспериментальном определении гемокоагуляционной активности выбранных соединений и их комплексов *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* в сравнении с референс-препаратами было установлено, что исследованные комплексы ванадия (IV) гемокоагуляционной активностью не обладают. Одно из исследованных веществ – GLS-33 lig показало антикоагуляционную активность *in vitro* и *ex vivo* и перспективно для дальнейшего изучения.

Спасибо за внимание!

