

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1679](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1679)  
УДК 615.273.52 + 615.273.53



Оригинальная статья / Research article

## Влияние на систему гемостаза новых водорастворимых 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов *in vitro*

А. В. Старкова, Ф. В. Собин✉, И. П. Рудакова, Н. А. Пулина,  
Н. В. Дозморова, В. Г. Лужанин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Собин Федор Владимирович. E-mail: fff-2005@mail.ru

ORCID: А. В. Старкова – <https://orcid.org/0009-0004-2545-5180>; Ф. В. Собин – <https://orcid.org/0000-0002-8416-6934>;  
И. П. Рудакова – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>; Н. А. Пулина – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>;  
Н. В. Дозморова – <https://orcid.org/0000-0001-8768-860X>; В. Г. Лужанин – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>.

Статья поступила: 10.11.2023      Статья принята в печать: 19.12.2023      Статья опубликована: 27.12.2023

### Резюме

**Введение.** Система гемостаза – это совокупность функциональных, морфологических и биохимических механизмов живого организма, которые обеспечивают сохранение жидкого состояния крови, предотвращение и остановку кровотечений, а также целостность кровеносных сосудов. Антикоагулянты и кровоостанавливающие средства могут значительно изменить механизм гемостаза. Интерес к синтезу и поиску соединений, оказывающих влияние на систему свертывания крови, остается высоким. Обнаружены вещества, проявляющие антикоагулянтное и гемостатическое действие. Поиск соединений среди продуктов органического синтеза, оказывающих влияние на систему гемостаза, представляется актуальным.

**Цель.** Изучить *in vitro* влияние на систему гемостаза новых водорастворимых 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов.

**Материалы и методы.** Прямым взаимодействием 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с гетероциклическими аминами получены новые водорастворимые 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты. Изучение влияния веществ на систему гемостаза проводилось с использованием коагулометра «АПГ4-02-П». В качестве препаратов сравнения гемостатической и антикоагулянтной активности использовали этамзилат и гепарин натрия соответственно. Острую токсичность соединений определяли при внутривенном введении водных растворов соединений нелинейным белым мышам обоего пола с определением ЛД<sub>50</sub>.

**Результаты и обсуждение.** Синтезировано 10 новых 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов. При скрининге *in vitro* влияния на систему гемостаза соединений установлено, что 3 вещества обладают выраженным антикоагулянтным действием, а 4 соединения проявили гемостатическую активность. Обнаружены некоторые закономерности связи «структура-фармакологическое действие». Изученные бутеноаты могут быть отнесены по классификации токсичности химических веществ к умеренно токсичным соединениям.

**Заключение.** Проведен фармакологический скрининг *in vitro* влияния соединений на систему гемостаза. Обнаружено, что все изученные соединения проявляют действие на систему свертывания крови различной степени выраженности. Сочетание выраженного фармакологического эффекта, низкой острой токсичности и водорастворимости бутеноатов может стать предпосылкой к дальнейшему поиску и возможной разработке новых отечественных лекарственных препаратов, оказывающих действие на систему гемостаза.

**Ключевые слова:** 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты, острая токсичность, влияние на систему гемостаза

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А. В. Старкова провела исследование влияние соединений на систему гемостаза *in vitro*, обработала данные фармакологического скрининга, участвовала в написании статьи. Ф. В. Собин, провел синтез целевых соединений, принимал непосредственное участие в написании и корректировке статьи. И. П. Рудакова изучила острую токсичность полученных соединений при внутривенном введении. Н. А. Пулина осуществляла научное руководство проведенных исследований, принимала участие в написании и рецензировании статьи. В. Г. Лужанин и Н. В. Дозморова осуществили организационно-технические работы, участвовали написании и рецензировании статьи. Данная статья была написана и согласована при участии всех авторов.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Пермская государственная фармацевтическая академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (шифр 720000Ф.99.1.БН62АБ06000), 2023 год

**Для цитирования:** Старкова А. В., Собин Ф. В., Рудакова И. П., Пулина Н. А., Дозморова Н. В., Лужанин В. Г. Влияние на систему гемостаза новых водорастворимых 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов *in vitro*. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023;12(4–1):151–155. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1679](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1679)

## The Effect of New Water-soluble 2-aminoheteryl-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates on the Hemostasis System *In vitro*

Alla V. Starkova, Fedor V. Sobin✉, Irina P. Rudakova, Natalia A. Pulina,  
Natalia V. Dozmorova, Vladimir G. Luzhanin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

© Старкова А. В., Собин Ф. В., Рудакова И. П., Пулина Н. А., Дозморова Н. В., Лужанин В. Г., 2023

© Starkova A. V., Sobin F. V., Rudakova I. P., Pulina N. A., Dozmorova N. V., Luzhanin V. G., 2023

✉ Corresponding author: Fedor V. Sobin. E-mail: fff-2005@mail.ru

ORCID: Alla V. Starkova – <https://orcid.org/0009-0004-2545-5180>; Fedor V. Sobin – <https://orcid.org/0000-0002-8416-6934>;  
Irina P. Rudakova – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>; Natalia A. Pulina – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>;  
Natalia V. Dozmorova – <https://orcid.org/0000-0001-8768-860X>; Vladimir G. Luzhanin – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>.

Received: 10.11.2023

Revised: 19.12.2023

Published: 27.12.2023

## Abstract

**Introduction.** The hemostasis system is a set of functional, morphological and biochemical mechanisms of a living organism that ensure the preservation of the liquid state of the blood, the prevention and stopping of bleeding, as well as the integrity of blood vessels. Anticoagulants and hemostatic agents can significantly change the mechanism of hemostasis. Interest in the synthesis and search for compounds that affect the blood coagulation system remains high. Substances exhibiting anticoagulant and hemostatic effects have been found. The search for compounds among the products of organic synthesis that affect the hemostasis system seems relevant.

**Aim.** To study the effect of new water-soluble 2-amino heteryl-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates on the hemostasis system using an *in vitro* model.

**Materials and methods.** Direct interaction 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids with heterocyclic amines have been obtained new water soluble 2-aminoheteryl-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates. The study of the effect of substances on the hemostasis system was carried out using the coagulometer "APK 4-02-P". Ethamsylate and sodium heparin were used as comparison drugs for hemostatic and anticoagulant activity, respectively. Acute toxicity of the compounds was determined by intravenous administration of aqueous solutions of the compounds to non-linear white mice of both sexes with the definition of LD<sub>50</sub>.

**Results and discussion.** 10 New 2-aminoheteryl-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates have been synthesized. *In vitro* screening of the effect of compounds on the hemostasis system found that 3 substances have a pronounced anticoagulant effect, and 4 compounds showed hemostatic activity. Some patterns of the "structure-pharmacological action" relationship have been found. The studied butenoates can be classified as moderately toxic compounds according to the classification of chemical toxicity.

**Conclusion.** Pharmacological screening *in vitro* of the effect of compounds on the hemostasis system was carried out. It was found that all the studied compounds have an effect on the blood coagulation system of varying degrees of severity. The combination of a pronounced pharmacological effect, low acute toxicity and water solubility of butenoates may become a prerequisite for further search and possible development of new domestic medicines that have an effect on the hemostasis system.

**Keywords:** 2-aminoheteryl-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates, acute toxicity, effect on the hemostasis system

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Alla V. Starkova conducted a study of the effect of compounds on the hemostasis system *in vitro*, processed pharmacological screening data, participated in writing the article. Fedor V. Sobin, synthesized target compounds, was directly involved in writing and correcting the article. Irina P. Rudakova studied the acute toxicity of the compounds obtained by intravenous administration. Natalia A. Pulina carried out scientific research the management of the conducted research, participated in the writing and reviewing of the article. Vladimir G. Luzhanin and Natalia V. Dozmorov carried out organizational and technical work, participated in writing and reviewing the article. This article was written and agreed upon with the participation of all the authors.

**Funding.** The study was carried out with financial support within the framework of the state task of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (code 720000Ф99.1.БН62АБ06000), 2023

**For citation:** Starkova A. V., Sobin F. V., Rudakova I. P., Pulina N. A., Dozmorova N. V., Luzhanin V. G. The effect of new water-soluble 2-aminoheteryl-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates on the hemostasis system *in vitro*. *Drug development & registration*. 2023;12(4-1):151–155. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1679](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1679)

## ВВЕДЕНИЕ

Система гемостаза – это совокупность функциональных, морфологических и биохимических механизмов живого организма, которые обеспечивают сохранение жидкого состояния крови, предотвращение и остановку кровотечений, а также целостность кровеносных сосудов. Существует точное и деликатное взаимодействие между процессами работы свертывающей и противосвертывающей систем, обеспечивающее нормальный гемостаз. [1]. Антикоагулянты и кровоостанавливающие средства могут значительно изменить механизм гемостаза. Крайне актуально использование комбинаций данных препаратов при сложных хирургических вмешательствах, требующих как серьезной фармакологической подготовки перед операцией, так и лекарственной терапии в постопера-

ционный период для снижения риска тромбогеморрагических осложнений [2–4].

Интерес к синтезу и поиску соединений, оказывающих влияние на систему свертывания крови, остается высоким. Рядом научных школ за последнее время обнаружены вещества, проявляющие как антикоагулянтное действие [5–10], так и гемостатический эффект [11–14]. Таким образом, поиск соединений оказывающих влияние на систему гемостаза представляется актуальным.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В продолжение исследований с целью поиска биологически активных субстанций, влияющих на систему гемостаза, нами прямым взаимодействием 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с

гетероциклическими аминами получены новые водорастворимые 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты. Соединения представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в воде, этиловом спирте, метаноле, диоксане, хлороформе малорастворимые в алканах. Химическую чистоту соединений и протекание реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» тип ПТСХ-АФ-УФ в системе хлороформ-метиловый спирт (1:1), эфир-бензол-ацетон (10:9:1), проявление парами йода. Структура соединений доказана комплексом инструментальных методов анализа, полученные данные хорошо согласуются с родственными структурами [14]. Для проведения биологических испытаний, соединениям были присвоены условные шифры от FS-1 до FS-10.

Изучение влияния соединений на систему гемостаза проводилось с использованием коагулометра «АПГ4-02-П» [15]. Для исследования биологической активности веществ *in vitro* в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2%-го раствора исследуемого вещества, в качестве контроля использовали 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. В качестве препаратов сравнения гемостатической и антикоагулянтной активности использовали этамзилат 0,2%-й раствор для инъекций (Дицинон, Лек д.д., Словения) и гепарин натрия раствор для инъекций 5000 МЕ/мл (ОАО «Синтез», Россия) в концентрации 1 ЕД/мл крови соответственно. Пробы инкубировали в течение 60 с. К пробе вносили 50 мкл 1%-й раствора хлорида кальция (ООО «Технология-Стандарт», Россия). Время свертывания крови фиксировалось коагулометром механическим способом. Результаты фармакологических исследований обработаны статисти-

чески с помощью программ Windows XP (Excel) с использованием t-критерия Стьюдента и представлены в таблице 1.

Острую токсичность соединений определяли при внутривенном введении водных растворов нелинейным белым мышам обоего пола, половозрелым, массой 18–25 г. Результаты обрабатывали методом определения средней летальной дозы и ее стандартной ошибки [16]. Оценку токсичности соединения проводили по величине средней смертельной дозы – ЛД<sub>50</sub> [17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтезировано 10 новых 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов. При скрининге *in vitro* влияния на систему гемостаза соединений установлено, что 3 вещества обладают выраженным антикоагулянтным действием – это соединения FS 5, FS 8 и FS 10. Данные вещества уступают по силе выраженности фармакологического эффекта гепарину. Также обнаружено 4 соединения, обладающих гемостатическим действием – это соединения FS 1, FS 2, FS 4 и FS 9. При этом активность соединений FS 1 и FS 9 достоверно превышает активность этамзилата, а эффективность вещества FS 2 приближается к показателю препарата сравнения.

При этом отмечено, что соединения, содержащие в своей структуре незамещенный арильный радикал, наиболее активно усиливают свертывание крови в эксперименте. Так, незамещенное производное FS 1 превосходит по данному показателю препарат сравнения этамзилат. Введение же электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в 4 положение ароматического кольца приводит к снижению фармакологического эффекта, в некоторых случаях

**Таблица 1.** Влияние на систему гемостаза 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов *in vitro*

**Table 1.** Effect on the hemostasis system of 2-aminoheteryl-3-ium 4-(het)aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates *in vitro*

Шифр соединения Connection cipher	Время свертывания крови, сек; контроль Blood clotting time, sec; control	Время свертывания крови, с; опыт Blood clotting time, sec; experience	Изменения свертываемости крови, % Changes in blood clotting, %	P
FS 1	140,1 ± 5,77	113,6 ± 4,20	+18,9 %	<0,01
FS 2	156,3 ± 5,87	135,5 ± 6,42	+13,3 %	<0,05
FS 3	137,2 ± 4,02	125,9 ± 4,28	+8,2 %	>0,05
FS 4	159,7 ± 5,48	143,7 ± 4,59	+10,0 %	<0,05
FS 5	165,4 ± 4,89	191,5 ± 6,87	-15,8 %	<0,01
FS 6	123,6 ± 5,62	112,9 ± 5,81	+8,7 %	>0,05
FS 7	126,2 ± 4,59	113,9 ± 5,31	+9,7 %	>0,05
FS 8	148,3 ± 10,59	304,4 ± 36,69	-105,3 %	<0,01
FS 9	133,7 ± 5,06	108,4 ± 5,38	+18,9 %	<0,01
FS 10	144,8 ± 12,34	288,9 ± 49,25	-99,5 %	<0,05
Этамзилат Ethamsylate	144,1 ± 7,83	121,0 ± 7,20	+16 %	<0,05
Гепарин натрия Sodium heparin	145,7 ± 9,64	618,3 ± 55,88	-324,4 %	<0,001

практически в два раза. Переход к нафтильным производным, также приводит к уменьшению выраженности гемостатического действия, вплоть до проявления антикоагулянтного действия у соединений FS 5 и FS 8. Существенного влияния гетероциклической части молекулы на выраженность фармакологического эффекта не установлено.

Данные по острой токсичности соединений при внутривенном введении показали, что ЛД<sub>50</sub> находится в интервале 129–293 мг/кг. Таким образом, 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобоут-2-еноаты могут быть отнесены по классификации токсичности химических веществ к 3 классу, т.е. умеренно токсичным соединениям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы 10 новых водорастворимых 2-аминогетерил-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобоут-2-еноатов. Проведен фармакологический скрининг *In vitro* влияния соединений на систему гемостаза. Обнаружено, что все изученные соединения проявляют действие на систему свертывания крови различной степени выраженности. Обнаружено 3 соединения с гепариноподобным действием и 4 вещества, проявляющих гемостатическую активность. Данные по острой токсичности при внутривенном введении свидетельствуют о достаточно высоком профиле безопасности данной группы соединений. Сочетание выраженного фармакологического эффекта, низкой острой токсичности и водорастворимости бутеноатов может стать предпосылкой к дальнейшему поиску и возможной разработке новых отечественных лекарственных препаратов, оказывающих действие на систему гемостаза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Счастливец И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский Совет*. 2019;(16):72–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.
2. Golovko L. S., Safronenko A. V., Gantsgorn E. V., Sukhorukova N. V., Kapliev A. V. Development of a risk-oriented algorithm for the combined use of hemostatics and anticoagulants to prevent thrombosis and bleeding cases after total arthroplasty of knee or hip joints. *Research Results in Pharmacology*. 2021;7(1):65–74. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.65708.
3. Montalva E., Rodríguez-Perálvarez M., Blasi A., Bonanad S., Gavín O., Hierro L., Lladó L., Llop E., Pozo-Laderas J. C., Colmenero J. Consensus Statement on Hemostatic Management, Anticoagulation, and Antiplatelet Therapy in Liver Transplantation. *Transplantation*. 2022;106(6):1123–1131. DOI: 10.1097/TP.0000000000004014.
4. Guo Y., Wang M., Liu Q., Liu G., Wang S., Li J. Recent advances in the medical applications of hemostatic materials. *Theranostics*. 2023;13(1):161–196. DOI: 10.7150/thno.79639.
5. Bogdanov A. V., Sirazieva A. R., Voloshina A. D., Abzalilov T. A., Samorodov A. V., Mironov V. L. Synthesis and Antimicrobial, Antiplatelet, and Anticoagulant Activities of New Isatin Derivatives Containing a Hetero-Fused Imidazole Fragment. *Russ J Org Chem*. 2022;58:3: 327–334. DOI: 10.1134/S1070428022030101.

6. Do V. Q., Phung T. Ch., Stolpovskaya N. V., Potapov A. Yu., Shikhaliev Kh. S. Synthesis of new hybrid molecules with 1,3,5-triazine and hydroquinoline moieties. *ChemChemTech*. 2023;66(4):17–26. DOI: 10.6060/ivkkt.20236604.6802.
7. Gurevich K. G., Urakov A. L., Purygin P. P., Abzalilov T. A., Garaev T. M., Zarubin Y. P., Afanasiev V. A., Sakaev V. E., Samorodov A. V., Pavlov V. N., Lovtsova L. V. Synthesis and antiaggregant and anticoagulant activity of amino-acid salts and computer simulation of the interaction of their structures with the surface of cyclooxygenase. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;56(11):1451–1456. DOI: 10.1007/s11094-023-02812-5.
8. Klen E. E., Nebogatova V. A., Bashirova L. I., Urakov A. L., Samorodov A. V., Khaliullin F. A. Synthesis, antiaggregant and anticoagulant activity of 2-[3-methyl-8-morpholino-7-(thietanyl-3)anthinyl-1] acetic acid salts. *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020;23(1):23–29. DOI: 10.29296/25877313-2020-01-04.
9. Novichikhina N. P., Skoptsova A. A., Shestakov A. S., Potapov A. Yu., Kosheleva E. A., Kozaderov O. A., Ledenyova I. V., Podoplelova N. A., Panteleev M. A., Shikhaliev Kh. S. Synthesis and Anticoagulant Activity of New Ethylidene and Spiro Derivatives of Pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2-ones. *Russ J Org Chem*. 2020;56:1550–1556. DOI: 10.1134/S1070428020090080.
10. Sajwan M., Alsuwayt B., Asif M. Synthesis, characterization and anticoagulant activity of chitosan derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(1):25–32. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.11.003.
11. Santhisudha S., Mohan G., Sridevi C., Bakthavatchala Reddy N., Zyryanov G. V., Suresh Reddy C. Calcium bromide catalysed synthesis and anticoagulant activity of bis(α-aminophosphonates). *AIP Conference Proceedings*. 2020;2280:040043. DOI: 10.1063/5.0018177.
12. Banach L., Janczewski L., Kajdaneck J., Milowska K., Kolodziejczyk-Czepas J., Galita G., Rozpedek-Kaminska W., Kucharska E., Majsterek I., Kolesinska B. Synthesis and Hemostatic Activity of New Amide Derivatives. *Molecules*. 2022;27(7):2271. DOI: 10.3390/molecules27072271.
13. Lipin D. V., Kozlov D. A., Shadrin V. M., Parkoma K. Yu., Starkov A. V., Shipilovskikh D. A., Pulina N. A., Shipilovskikh S. A. Synthesis and Hemostatic Activity of Substituted Potassium 1-Cyano-3-((3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino)-5-oxopenta-1,3-dien-2-olates. *Russ J Org Chem*. 2023;59:1322–1328. DOI: 10.1134/S1070428023080055.
14. Sobin F. V., Pulina N. A., Lipatnikov K. V., Starkova A. V., Yushkova T. A., Naugol'nykh E. A. Synthesis and Hemostatic, Anti-inflammatory, and Anthelmintic Activity of 2-Hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoic Acid Derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;54(10):1003–1007. DOI: 10.1007/s11094-021-02310-6.
15. Анализатор показателей гемостаза «АПГ4-02-П». Техническое описание и инструкция по эксплуатации. М.: ЭМКО; 2012. 61 с.
16. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. Н., Демченко В. М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки. *Фармакология и токсикология*. 1978;4:497–502.
17. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;3:32–34.

## REFERENCES

1. Schastlivcev I. V., Lobastov K. V., Tsaplin S. N., Mkrtychev D. S. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Medical Council*. 2019;(16):72–77. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.
2. Golovko L. S., Safronenko A. V., Gantsgorn E. V., Sukhorukova N. V., Kapliev A. V. Development of a risk-oriented algorithm for the combined use of hemostatics and anticoagulants to prevent thrombosis and bleeding cases after total arthroplasty of knee or hip joints. *Research Results in Pharmacology*. 2021;7(1):65–74. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.65708.
3. Montalva E., Rodríguez-Perálvarez M., Blasi A., Bonanad S., Gavín O., Hierro L., Lladó L., Llop E., Pozo-Laderas J. C., Colmenero J. Consensus Statement on Hemostatic Management, Anticoagulation, and Antiplatelet Therapy in Liver Transplantation. *Transplantation*. 2022;106(6):1123–1131. DOI: 10.1097/TP.0000000000004014.

4. Guo Y., Wang M., Liu Q., Liu G., Wang S., Li J. Recent advances in the medical applications of hemostatic materials. *Theranostics*. 2023;13(1):161–196. DOI: 10.7150/thno.79639.
5. Bogdanov A. V., Sirazieva A. R., Voloshina A. D., Abzalilov T. A., Samorodov A. V., Mironov V. L. Synthesis and Antimicrobial, Antiplatelet, and Anticoagulant Activities of New Isatin Derivatives Containing a Hetero-Fused Imidazole Fragment. *Russ J Org Chem*. 2022;58(3): 327–334. DOI: 10.1134/S1070428022030101.
6. Do V. Q., Phung T. Ch., Stolpovskaya N. V., Potapov A. Yu., Shikhaliev Kh. S. Synthesis of new hybrid molecules with 1,3,5-triazine and hydroquinoline moieties. *ChemChemTech*. 2023;66(4):17–26. DOI: 10.6060/ivkkt.20236604.6802.
7. Gurevich K. G., Urakov A. L., Purygin P. P., Abzalilov T. A., Garaev T. M., Zarubin Y. P., Afanasiev V. A., Sakaev V. E., Samorodov A. V., Pavlov V. N., Lovtsova L. V. Synthesis and antiaggregant and anticoagulant activity of amino-acid salts and computer simulation of the interaction of their structures with the surface of cyclooxygenase. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;56(11):1451–1456. DOI: 10.1007/s11094-023-02812-5.
8. Klen E. E., Nebogatova V. A., Bashirova L. I., Urakov A. L., Samorodov A. V., Khaliullin F. A. Synthesis, antiaggregant and anticoagulant activity of 2-[3-methyl-8-morpholino-7-(thietanyl-3) xanthinyl-1] acetic acid salts. *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020;23(1):23–29. DOI: 10.29296/25877313-2020-01-04.
9. Novichikhina N. P., Skoptsova A. A., Shestakov A. S., Potapov A. Yu., Kosheleva E. A., Kozaderov O. A., Ledenyova I. V., Podoplelova N. A., Panteleev M. A., Shikhaliev Kh. S. Synthesis and Anticoagulant Activity of New Ethylidene and Spiro Derivatives of Pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2-ones. *Russ J Org Chem*. 2020;56:1550–1556. DOI: 10.1134/S1070428020090080.
10. Sajwan M., Alsuwayt B., Asif M. Synthesis, characterization and anticoagulant activity of chitosan derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(1):25–32. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.11.003.
11. Santhisudha S., Mohan G., Sridevi C., Bakthavatchala Reddy N., Zyrayanov G. V., Suresh Reddy C. Calcium bromide catalysed synthesis and anticoagulant activity of bis( $\alpha$ -aminophosphonates). *AIP Conference Proceedings*. 2020;2280:040043. DOI: 10.1063/5.0018177.
12. Banach L., Janczewski L., Kajdanek J., Milowska K., Kolodziejczyk-Czepas J., Galita G., Rozpedek-Kaminska W., Kucharska E., Majsterek I., Kolesinska B. Synthesis and Hemostatic Activity of New Amide Derivatives. *Molecules*. 2022;27(7):2271. DOI: 10.3390/molecules27072271.
13. Lipin D. V., Kozlov D. A., Shadrin V. M., Parkoma K. Yu., Starkov A. V., Shipilovskikh D. A., Pulina N. A., Shipilovskikh S. A. Synthesis and Hemostatic Activity of Substituted Potassium 1-Cyano-3-((3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino)-5-oxopenta-1,3-dien-2-olates. *Russ J Org Chem*. 2023;59:1322–1328. DOI: 10.1134/S1070428023080055.
14. Sobin F. V., Pulina N. A., Lipatnikov K. V., Starkova A. V., Yushkova T. A., Naugol'nykh E. A. Synthesis and Hemostatic, Anti-inflammatory, and Anthelmintic Activity of 2-Hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoic Acid Derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;54(10):1003–1007. DOI: 10.1007/s11094-021-02310-6.
15. Analyzer of hemostasis indicators "APG4-02-P". Technical description and operating instructions. Moscow: EMKO LLC; 2012. 61 p. (In Russ.)
16. Prozorovsky V. B., Prozorovskaya M. N., Demchenko V. M. Express method for determining the average effective dose and its error. *Pharmacology and toxicology*. 1978;4:497–502. (In Russ.)
17. Berezovskaya I. V. Classification of chemical substances according to acute toxicity parameters for parenteral routes of administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003;3:32–34. (In Russ.)