

Установлено, что как коммерческий препарат «Альвеозан», так и «Иммуновир», проявляют выраженный антиоксидантный эффект, т.е. ингибируют свободнорадикальные процессы ПОЛ в плазме крови, причем аналогичное влияние исследованных препаратов, хотя и менее выраженное (на 11,0–23,2 %), наблюдается и в цельной крови животных (рисунок 1).

Существенно больше амплитуда антиоксидантного эффекта иммуностимуляторов проявляется при исследовании лимфоцитов крови – уровень МДА падает на 54,5–60,5 % (рисунок 2). В ходе проведения этой серии экспериментов использовали два варианта: во-первых, инкубировали цельную кровь с препаратами, после чего выделяли лимфоциты и, во-вторых, в начале эксперимента выделяли иммунокомпетентные клетки, которые и культивировали в присутствии «Иммуновира» и «Альвеозана».

Таким образом, новый иммуностимулятор «Иммуновир» бактериального происхождения значительно повышает уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах и подавляет процессы свободнорадикального пероксидного окисления липидов как в плазме крови, так и иммунокомпетентных клетках животных, причем его антиоксидантная активность выше, чем у известного коммерческого препарата «Альвеозан».

Литература

1. Иммунокоррекция в клинической ветеринарной медицине / П.А. Красочко [и др.]; под редакцией П.А. Красочко // Мн. – Техноперспектива. – 2008. – 507 с.

РЕАКЦИОННЫЕ СВОЙСТВА И АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХЛОРАМИНА ТАУРИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

Мурина М.А.¹, Рощупкин Д.И.^{1,2}, Серова Т.М.¹, Сергиенко В.И.¹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва
² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава, Москва, Россия

В предупреждении внутрисосудистых тромбозов важную роль играют ингибиторы функций тромбоцитов (антиагреганты) и компонентов коагуляции плазмы крови (антикоагулянты) [1]. Нами обнаружено [2],

что эффективными антитромботическими соединениями являются хлорамины аминокислот и таурина, образующиеся в организме при активации фагоцитов [3]. Изучены физико-химические свойства, определяющие их антитромботическую активность. Хлорамин таурина и его аналоги сильно различаются по реакционной способности с серосодержащими аминокислотами и пептидами. N,N-Дихлортаурин реагирует с метионином гораздо медленнее, чем N-хлортаурин (рисунок 1), а при взаимодействии с глутатионом наблюдается обратная картина.

Непараметрическим квантовомеханическим методом ВЗЛР рассчитаны молекулярные характеристики, в частности, парциальные заряды Малликена для хлораминовой части и смежных атомов, определяющие реакционную способность аминокислотных хлораминов. Получена количественная корреляция реакционной способности исследуемых хлораминов с их молекулярными расчетными характеристиками [4].

Наибольшая антиагрегантная активность в суспензии изолированных тромбоцитов и в обогащенной тромбоцитами плазме характерна для N,N-дихлортаурина что, скорее всего, обусловлено модификацией сульфгидрильных групп в белках–рецепторах плазматической мембраны. Установлено, что модификацию тромбоцитарных рецепторов АДФ (пуринового рецептора P2Y₁₂) и фибриногена (интегринa GP IIb/IIIa) можно обнаружить турбидиметрическим методом, путем исследования кинетики агрегации тромбоцитов: зависимости начальной скорости от концентрации агониста АДФ. Проведено сравнение антиагрегационного действия хлораминов с действием АТФ и интегрина, соответственно конкурентных ингибиторов рецептора АДФ и фибриногена.

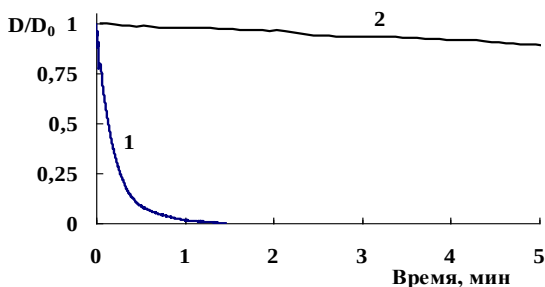


Рисунок 1 – Кинетические кривые взаимодействия N-хлортаурина (1) и N,N-дихлортаурина (2) с метионином (5 мМ). D – оптическая плотность при 260 нм (N-хлортаурин) или при 300 нм (N,N-дихлортаурин).

Концентрация хлораминов по хлору 0,5 мМ.

Из рисунка 2 видно, что при действии на обогащенную тромбоцитами плазму N,N-дихлортаурина максимальная скорость агрегации тромбоцитов не меняется, т.е. не меняется количество активных рецепторов, а уменьшается константа связывания АДФ. Такая картина, как хорошо известно, характерна для случая конкурентного ингибирования. Можно полагать, что модификация рецептора АДФ вне активного центра по остаткам цистеина влечет за собой его конформационные изменения и уменьшение активности. В случае N-хлортаурина картина иная: при слабом угнетении агрегации тромбоцитов максимальная скорость агрегации тромбоцитов существенно не меняется, но уменьшается константа связывания АДФ. С увеличением концентрации N-хлортаурина до 0,75 мМ, когда наблюдается значительное ингибирование агрегации тромбоцитов, максимальная скорость агрегации тромбоцитов снижается примерно в 2–3 раза, и определенной зависимости от концентрации АДФ не наблюдаем. Вероятно, это обусловлено модификацией фибриногенового рецептора. Аналогичное действие на агрегацию тромбоцитов оказывал структурный аналог хлорамина таурина N-метил-N-хлортаурин.

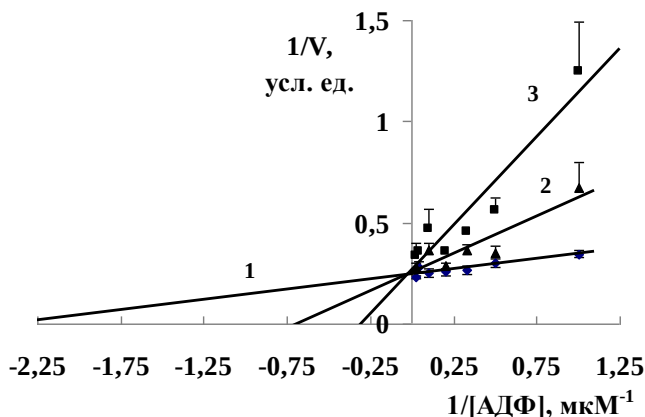


Рисунок 2 – Зависимость скорости агрегации тромбоцитов от концентрации АДФ в двойных обратных координатах: в контроле (1), в присутствии N,N-дихлортаурина в концентрации 0,25 мМ (2) и 0,5 мМ (3).

V – начальная скорость агрегации тромбоцитов;

$[АДФ]$ – концентрации АДФ.

Было исследовано действие ингибитора фибриногенового рецептора – интегрилина. Интегрилин (20–26 мкМ) оказывал действие, аналогичное

N-хлортаурину: скорость агрегации тромбоцитов снижалась примерно в 2–2,5 раза и этот эффект существенно не возрастал при увеличении концентрации АДФ. Можно полагать, что хлорамин таурина при низкой концентрации модифицирует рецептор АДФ P2Y₁₂, а при повышенной концентрации дополнительно инактивирует рецептор фибриногена.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, грант № 16-04-00220.

Литература

1. Kluge, A.F. Acylating drugs: redesigning natural covalent inhibitors / A.F. Kluge, R.C. Petter // Current Opinion in Chemical Biology. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 421–427.
2. Противоагрегационное действие хлораминовых производных аминокислот на тромбоциты в присутствии плазмы крови / М.А. Мурина [и др.] // Биофизика. – 1997. – № 6. – С. 1279–1285.
3. Evidence for a role of taurine in the in vitro oxidative toxicity of neutrophils toward erythrocytes / E.L. Thomas [et al.] // J. Biol. Chem. – 1985. – Vol. 260, № 6. – P. 3321–3329.
4. Рошупкин, Д.И. Молекулярные характеристики и предсказание реакционных свойств структурных аналогов N-хлортаурина / Д.И. Рошупкин, К.В. Кондрашова, М.А. Мурина // Биофизика. – 2014. – Т. 59. – С. 1045–1050.

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОТЕРАПИИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

**Плавский В.Ю.¹, Микулич А.В.¹, Леусенко И.А.¹, Третьякова А.И.¹,
Плавская Л.Г.¹, Gao Jing², Xiong Daxi², Wu Xiaodong²**

¹*Институт физики НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

²*Институт биомедицинской инженерии и технологий Китайской академии наук, Сучжоу, Китайская Народная Республика*

Введение. Фототерапия – основной и наиболее распространенный способ лечения гипербилирубинемии новорожденных детей – синдрома, обусловленного избыточным накоплением билирубина в крови и подкожном жировом слое ребенка. Метод основан на тотальном воздействии на поверхность тела младенца светом плотностью мощности 0,5–