

СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ХЛОРАМИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

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

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

²ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава, Москва, Россия

Хорошо известна важная роль химических модификаций молекулярных мишеней в терапевтическом действии многих лекарственных субстанций, называемых необратимыми (ковалентными) ингибиторами [1]. Нами было обнаружено явление необратимого ингибирования аминокислотными хлораминами функциональной активности тромбоцитов. В модели экспериментального тромбоза у мышей было установлено, что хлораминовые производные аминокислот и таурина оказывают эффективное противотромботическое действие [2]. Эти соединения также проявляют свойства антикоагулянтов [3]. Однако аминокислотные хлораминовые соединения взаимодействуют с сывороточным альбумином, что обуславливает применение этих соединений в относительно высоких концентрациях [4]. Настоящая работа направлена на создание на основе хлораминовых производных пуриновых и пиримидиновых оснований нового антиагреганта, молекулярной мишенью которого будут выступать рецепторы агонистов в тромбоците, определяющие активацию клетки.

Была разработана технология получения хлораминовых соединений, имеющих в своем составе пуриновые основания, в реакции с гипохлоритом натрия. Определены концентрации компонентов этих реакций, значения pH, обеспечивающие максимальный выход хлораминов. Для количественного определения исследуемых хлораминов отработан вариант спектрофотометрической йодометрии, позволяющей отличить хлорамины от возможных примесей гипохлорита. В опытах с серосодержащими пептидами и аминокислотами показано, что модифицирующая способность этих соединений характеризуется выраженной химической избирательностью по отношению к тиолам. Установлено, что новые хлораминовые соединения проявляют специфическую фармакологическую активность как антиагреганты. Они эффективно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Антиагрегантное свойство новых биогенных хлораминов, вероятно, обусловлено их способностью не только связываться с пуриновыми рецепторами, но и химически модифицировать серосодержащие группы рецепторов плазматической мембраны тромбоцита. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-00532. Funding: The reported study was funded by RFBR, project number 20-04-00532.

Библиографические ссылки

1. Patrono C., Morais J., Baigent C. et al. Antiplatelet Agents for the Treatment of Coronary Atherothrombosis // J. Amer. College of Cardiology. 2017. Vol. 70, No.14. P.1760-1776.
2. Murina M.A., Fesenko O.D., Sergienko V.I. et al. Antithrombotic Activity of N,N-Dichlorotaurine on Mouse Model of Thrombosis *in Vivo* // Bull Exp Biol Med. 2002. Vol.134. N 1. P. 36-38.
3. Murina M.A., Roshchupkin D.I., Kondrashova K.V. et al. Inhibition of Plasma Coagulation and Platelet Aggregation with Structural Analogs of Taurine Chloramine// Bull Exp Biol Med. 2014. Vol. 157. N 2. P. 207-210.
4. Roshchupkin D.I., Buravleva K.V., Murina M.A. et al. A fluorometric study of modification of bovine serum albumin with structural analogues of taurine chloramine // Biophysics. 2017. Vol. 62. N 1. P. 24–30.