

АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХЛОРАМИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНАЛОГОВ АДЕНОЗИНА

Мурина М.А.¹, Рощупкин Д.И.²

¹Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В борьбе с артериальными тромбозами, начальным процессом которых выступает активация тромбоцитов, по эффективности лидируют лекарственные соединения ковалентного типа действия [1]. Настоящая работа направлена на создание на основе хлораминовых аналогов аденозина нового необратимого (ковалентного) антиагреганта (ингибитора функций тромбоцитов). Для выяснения эффективности антитромбоцитного действия хлораминовых соединений, относящихся к производным аденозина, проведено исследование изменения функций тромбоцитов с использованием нескольких клеточных систем. Данные, полученные в опытах с суспензией изолированных клеток, богатой тромбоцитами плазмой и цельной кровью, однозначно показывают, что новые хлораминовые соединения являются эффективными ингибиторами тромбоцитов. Они угнетают агрегационную активность тромбоцитов при стимуляции наиболее важными агонистами – аденозиндифосфатом и тромбином, подавляют секрецию плотных гранул, тормозят агрегацию уже активированных клеток. Таким образом, хлорамины аденозиновых соединений можно отнести к категории антиагрегантов двойного действия: они не только предотвращают агрегацию тромбоцитов, но и вызывают распад сформировавшихся агрегатов. Аденозиновые хлорамины также вызывают трансформацию формы клеток (по типу дискоид-сфероид), обнаруживаемую по изменению характера светорассеяния суспензией не активированных клеток. Осуществлен анализ ингибирования хлораминами агрегации тромбоцитов, вызываемой активацией агонистом АДФ пуринового рецептора P2Y₁₂, с использованием графиков Лайнуивера-Берка. В присутствии исследуемых хлораминов не наблюдалось снижения количества активных рецепторов, но при этом значительно возросла кажущаяся константа Михаэлиса. Установлено, что хлораминовые аналоги аденозина характеризуются повышенной реакционной способностью по отношению к сульфгидрильной группе [2]. Можно полагать, что антиагрегантное действие исследуемых хлораминов сопряжено с модификацией рецептора АДФ, которая влечет за собой его конформационные изменения и уменьшение активности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-00532.

Библиографические ссылки

1. Siller-Matula J.M., Krumphuber J., Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases //British J.Pharmacol. 2010. Vol. 159. P. 502-517.
2. Murina M.A., Roshchupkin D.I., Sergienko V.I. The Antiplatelet Effect and Chemical Activity of N6-Chloroadenosine Phosphate. //Biophysics. 2021. Vol. 66. P.535–540.