

ХЛОРАМИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ АДЕНОЗИНА – НОВЫЕ АНТИАГРЕГАНТЫ КОВАЛЕНТНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

М. А. Мурина¹, Л. А. Милойкович^{1,2}, А. К. Аносов², Д. И. Рощупкин²

¹ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина ФМБА, Москва,
Россия

²ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Сердечно-сосудистые патологии являются основной причиной смертности и инвалидизации населения в промышленно развитых странах. Наиболее тяжелые заболевания в этой группе обусловлены развитием тромбоза в местах патологического (чаще всего атеросклеротического) изменения сосудов. К ним относятся ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и некоторые др.

Целью работы было создание оригинального препарата на основе хлораминовых производных структурных аналогов аденозина, которые можно отнести к классу ковалентных ингибиторов тромбоцитов (антиагрегантов), эффективных лекарственных средств для борьбы с артериальными тромбозами. В работе исследованы эффективность и механизм действия ряда соединений, включая N6-хлораденозин, N6-хлор-АМФ, N6-хлор-АТФ и др. (аденозиновые хлорамины), на функциональную активность тромбоцитов. Объектом исследования были изолированные тромбоциты, тромбоциты в составе плазмы и цельной крови; клетки активировали агонистами АДФ, тромбином, коллагеном; агрегационную активность тромбоцитов контролировали турбидиметрическим методом.

Ранее нами установлено, что аденозиновые хлорамины характеризуются повышенной реакционной способностью по отношению к сульфгидрильной группе [1]. Тромбоциты имеют на внешней поверхности специфические рецепторы к аденозину и его аналогам. Мы полагали, что хлорамины аденозинов будут не только связываться с этими рецепторами, но и химически модифицировать серосодержащие атомные группы в составе рецепторов. Установлено, что собственная чувствительность тромбоцитов как мишеней для аденозиновых хлораминов высокая. Так, агрегации тромбоцитов в суспензии изолированных клеток снижается примерно в 2 раза при микромолярных концентрациях хлораминов (2,0–10 мкМ). Аденозиновые хлорамины являются эффективными ингибиторами функций тромбоцитов в присутствии плазмы крови (БТП) и цельной крови. Они, во-первых, угнетают агрегацию тромбоцитов. Существенный эффект ингибирования (на 50%) проявляется в БТП и крови при их концентрации 50–100 мкМ. Во-вторых, аденозиновые хлорамины способны тормозить агрегацию уже активированных клеток и вызывать распад сформировавшихся агрегатов: введенные в БТП через 1,5 мин после агониста, хлорамины (50–100 мкМ) резко ослабляют дальнейшую агрегацию. По-видимому, это явление обусловлено ингибированием дегрануляции клеток. Таким образом, созданные антиагреганты обладают способностью оказывать действие на активированные тромбоциты, что важно для борьбы с развивающимся внутрисосудистым тромбообразованием. Антиагрегантное свойство хлораминовых аналогов аденозина, вероятно, обусловлено их способностью к модификации сульфгидрильной группы рецепторов плазматической мембраны.

Библиографические ссылки

1. 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.