

Новые устойчивые ковалентные антиагреганты на основе хлорпроизводных аналогов таурина

Научный руководитель – Мурина Марина Алексеевна

Милойкович Лилия Александровна

Студент (специалист)

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова, Москва, Россия

E-mail: lmiloykovich@mail.ru

Тромбоз, связанный с гиперагрегацией тромбоцитов и повышенным внутрисосудистым свертыванием крови, – частая причина смерти. В качестве средств, предупреждающих данное состояние, с доказанной высокой эффективностью выступают ковалентные ингибиторы тромбоцитов, к которым относятся хлорпроизводные структурных аналогов биогенных соединений, в т.ч. таурина.

Поэтому целью нашей работы стало создание химически стабильного антиагреганта на основе хлорамина таурина.

Синтез N-хлортаурина, N,N-дихлортаурина, N-хлор-N-ацетилтаурина, N-ацетил-N-хлор-2,2-диметилтаурина осуществлялся путем введения гипохлорита натрия в раствор таурина. Синтезированные субстанции исследовались на тромбоцитах кролика в составе обогащенной тромбоцитами плазме (ОТП). Турбидиметрическим методом регистрировали агрегацию клеток.

По результатам проведенной работы среди синтезированных антиагрегантов N-ацетил-N-хлор-2,2-диметилтаурин обладал наибольшей специфической активностью в ОТП и цельной крови в конечной концентрации 1мМ. При введении на 30 сек после индукции активации тромбоцитов АДФ (3 мкМ) соединение угнетало их агрегацию в ОТП сильнее (на 40%) по отношению к контролю, чем на 3 мин (17% соответственно). Важным аспектом в нашей работе является изучение воздействия созданных веществ на процесс дезагрегации, т.е. распад уже сформировавшихся агрегатов. Выраженное дезагрегационное действие в конечной концентрации 1 мМ показал N-ацетил-N-хлор-2,2-диметилтаурин ($95,5 \pm 4,9\%$), введенный на 1 мин после АДФ. N,N-дихлортаурин и N-хлор-N-ацетилтаурин в этих же условиях вызывали распад агрегатов с менее выраженным эффектом ($73,5 \pm 1,9\%$ и $70,1 \pm 5,7\%$ соответственно). N-хлортаурин не оказал должного дезагрегационного влияния на активированные клетки ($22,8 \pm 6,55\%$).

Исходя из полученных данных, мы предполагаем, что функционирование хлорпроизводных аналогов таурина, не проникающих внутрь клетки, обусловлено их воздействием на белковые рецепторы тромбоцитов (пуриновый рецептор АДФ - P2Y₁₂, фибриногеновый - GP IIb/IIIa), т.к. меняется кинетика агрегационных кривых после введения соединений (исчезает вторая волна агрегации). Биомолекулы с активным хлором необратимо связываются с этими мишенями, окисляя в них доступные серосодержащие группы, тем самым предотвращая образование агрегатов и индуцируя распад уже имеющихся.

Среди представленных соединений высокой устойчивостью обладал N-ацетил-N-хлор-2,2-диметилтаурин. Известно, введение различных заместителей влияет на реакционную способность веществ, что представляет собой интерес для дальнейшего исследования и разработки новых хлорпроизводных биогенных соединений с высокой степенью селективности и стабильностью.