

*Лубенец В.И.¹, Галенова Т.И.², Савчук О.М.², Гавриляк В.В.¹
Пилипец А.З.¹, Монька Н.Я.¹, Наконечная А.В.¹, Болибрух Л.Д.¹,
Новиков В.П.¹*

Поиск антитромботических субстанций среди эфиров тиосульфокислот

¹Национальный университет «Львовская политехника», г. Львов, Украина

²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

Артериальные тромбозы являются одной из самых распространенных причин смертности при инфаркте миокарда, сосудистых осложнениях сахарного диабета, химиотерапии онкозаболеваний, а также как следствие хирургического лечения ишемической болезни сердца и т.д. Поэтому актуальной проблемой является создание новых антиагрегационных и антикоагулянтных субстанций, которые были бы лишены ряда таких побочных эффектов известных препаратов этой группы, как повреждение желудочно-кишечного тракта, неконтролируемые кровоизлияния и возникновения резистентности. Кроме того, высокая стоимость таких лекарственных средств вызывает необходимость проведения дальнейших исследований по поиску новых эффективных и безопасных субстанций, а также разработке на их основе антиагрегационных препаратов.

В этом направлении перспективными выглядят субстанции тиосульфатной структуры RSO_2SR^1 — структурные аналоги соединений природного происхождения, в особенности фитонцидов чеснока *Allium sativum* L. и лука *Allium cepa* L. Они представляют собой тиосульфидные структуры $RSOSR^1$, которые широко исследовались *in vivo* и *in vitro* как антиагрегационные субстанции [Fukao H. Biosci Biotechnol Biochem. 2007].

Природные тиосульфиды — это малоустойчивые соединения, в отличие от синтезированных нами тиосульфатов, которые характеризуются широким спектром биологических эффектов и могут использоваться как лекарственные субстанции, что имеют антимикробное, противогрибковое, а также антигельминтное, противоопухолевое и противовирусное действия.

Как показали результаты наших исследований, синтезированные нами галогеналкильные и ароматические тиосульфиды эффективно ингибируют агрегацию тромбоцитов, поэтому именно они и стали основой для получения и поиска новых антиагрегационных соединений. Кроме того, органические тиосульфиды используют для предупреждения цианидной интоксикации аналогично тиосульфату натрия.

Результаты скринингового теста относительно антиагрегационного эффекта небелковых низкомолекулярных соединений, а именно производных тиосульфидной структуры, выявили перспективные субстанции тиосульфидов с дейдометил- и нафтохиноновым фрагментами, которые ингибировали АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов на 70-100% при концентрации 50 мкМ. Именно поэтому, мы считаем, что эти производные тиосульфидов могут быть перспективными антиагрегационными средствами, что, соответственно, требует дальнейших исследований их антиагрегационных свойств.

Было изучено влияние различных концентраций этих соединений в среде инкубации на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и установлено их дозозависимый эффект.

Как свидетельствуют результаты наших исследований, дийод производные полностью ингибировали АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов в концентрации 75 мкМ. Снижение концентрации этого соединения в среде сопровождалось уменьшением ингибиторного эффекта, который исчезал при концентрации 5-10 мкМ.

Значения IC50 для этих соединений были очень близкими и составляли около 25 мкМ. Характерно, что производные тиосульфатной структуры с хиноновым фрагментом оказались более эффективными: они полностью ингибировали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов при концентрации 30 мкМ. Этот эффект исчезал только при приближении к наномолярным концентрациям. Значение IC50 для этих соединений составило 8 мкМ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности синтезированных нами производных тиосульфокислот, как потенциальных антиагрегантов, что подтверждается анализом взаимосвязи «структура-эффект». Обнаружены химические группы в молекулярной структуре этих соединений, которые обеспечивают антиагрегационный потенциал. Таким образом, полученные результаты могут стать основой для целенаправленного синтеза новых соединений для разработки эффективных антитромбоцитарных средств.