

ИНГИБИТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АРИЛ-2-ИЗОКАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Ковганко Н.Н., Пархач М.Е., Борисевич С.Н., Глинник С.В.,
Принькова Т.Ю.**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Тромбозы артерий и вен являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения всего мира, несмотря на большое количество лекарственных препаратов, созданных фармацевтами для борьбы с этим заболеванием [1]. Формирование тромбов в артериях, венах, полостях сердца и их эмболия в разные органы является причиной развития инфаркта миокарда, инсультов, тромбоэмболии легочной артерии. Тромбы закрывают приток крови к отдельным участкам органов и вызывают их гибель. Проведение своевременных и правильных профилактических и лечебных мероприятий позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, улучшить ее качество и снизить экономические затраты на лечение.

Поиск новых лекарственных средств, способных эффективно препятствовать агрегации тромбоцитов, в настоящее время является актуальной задачей и вызван, в первую очередь, наличием побочных эффектов у используемых в настоящее время антиагрегантов. Перспективными соединениями являются производные изоксазола, среди которых найдены блокаторы G_{PIIa}/III_b рецептора тромбоцитов [1]. Изоксазолиновый цикл, являясь неароматическим аналогом изоксазольного, также обладает высоким потенциалом для получения ингибиторов агрегации тромбоцитов [2].

Цель работы – изучить способность производных 3-арил-2-изоказолин-5-карбоновой кислоты ингибировать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов.

Материалы и методы. В качестве потенциальных ингибиторов агрегации тромбоцитов исследованы производные 3-арил-2-изоказолин-5-карбоновой кислоты (таблица 1), общая формула которых представлена ниже.

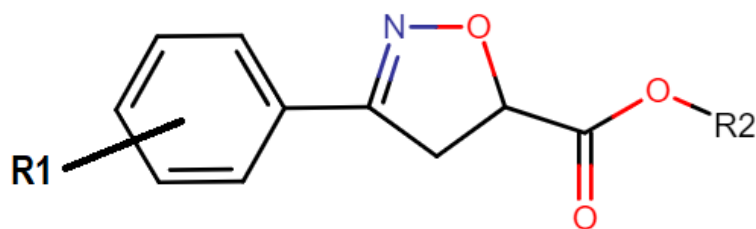


Таблица 1 – Строение исследованных соединений

Номер	Название	R1	R2
1	3-(2-Фторфенил)-2-изоксазолин карбоновая кислота	2-F	H
2	3-(3-Фторфенил)-2-изоксазолин карбоновая кислота	3-F	H
3	3-(4-Фторфенил)-2-изоксазолин карбоновая кислота	4-F	H
4	Метилловый эфир 3-(2-фторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	2-F	CH ₃
5	Метилловый эфир 3-(3-фторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	3-F	CH ₃
6	Метилловый эфир 3-(4-фторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	4-F	CH ₃

Получение указанных соединений осуществлялось методом [3+2]-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов, генерируемых из соответствующих оксимов, к акриловой кислоте или её метилому эфиру [3].

Исследование способности ингибировать агрегацию тромбоцитов осуществляли методом проточной цитометрии [4]. Для этого в 100 мкл плазмы, обогащенной тромбоцитами, вносили раствор АДФ (конечная концентрация 12 мкмоль/л) и соответствующее синтезированное вещество в 10 мкл ДМСО (конечная концентрация 5 и 10 мкмоль/л, соответственно). В качестве образца для сравнения использовали плазму, в которую вносили 10 мкл ДМСО без эффектора. Активация тромбоцитов добавлением АДФ приводит к изменению конформации мембранных GPIIa/IIIb рецепторов, ответственных за дальнейшую агрегацию. Образцы плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, с внесенными эффекторами выдерживали 15 мин при комнатной температуре, потом добавляли раствор меченых антител: CD 41a-FITC и CD61-PE. Дальнейший анализ поверхностных маркеров тромбоцитов GPIIa (CD41a) и GPIIb (CD61) проводили с помощью проточного цитофлюориметра Perlong FC2060 (Perlong Medical Equipment, КНР). В качестве образца для контроля способности тромбоцитов к агрегации использовался метилловый эфир (+)-(S)-альфа-(о-хлорфенил)-6,7-дигидротиено[3.2-с]пирин-5(4H)-уксусной кислоты (клопидогрел) – используемый в настоящее время как антиагрегант (конечная концентрация 5 и 10 мкмоль/л, соответственно).

Результаты и обсуждение.

Все изученные соединения проявили способность к подавлению агрегационной способности тромбоцитов (таблица 2). Увеличение концентрации вещества с 5 до 10 мкмоль/л привело к возрастанию ингибирующей силы эффлекторов.

Таблица 2 – Результаты ингибирования агрегационной способности тромбоцитов

Эффектор	Ингибирование агрегации, %	
	Концентрация, мкмоль/л	
	5	10
1	25	31
2	27	33
3	21	29
4	37	43
5	39	46
6	31	38
клопидогрел	67	77

Следует отметить, что метиловые эфиры в сравнении с веществами со свободной карбоксильной группой, проявили более сильную способность к подавлению перехода тромбоцитарных рецепторов GPIIa/IIIb в активное состояние, в котором они далее способны связываться с фибриногеном и, соответственно, в дальнейшем подвергаться агрегации. Сравнение с используемым в настоящее время антиагрегантом клопидогрелем указывает на необходимость дальнейшего поиска новых соединений, что может выразиться в модификации ароматического заместителя в структуре новых веществ.

Заключение. Производные 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты, содержащие один атом фтора в ароматическом цикле, проявили способность к подавлению активации тромбоцитарных рецепторов GPIIa/IIIb и в дальнейшем могут быть использованы как строительные блоки при создании новых антиагрегантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sysak, A. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents / A. Sysak, B. Obmińska-Mrukowicz // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 137, № 2. – P. 292-309.
2. Synthetic isoxazole as antiplatelet agent / Gutiérrez M [at al] // Platelets. – 2014. Vol. 25, № 4. – P. 234-238.
3. An easy and regioselective synthesis of new functionalized isoxazoline derivatives *via* a 1,3-dipolar cycloaddition reaction / C. Messaoudi [at al] // Synth. Comm. – 2022. – Vol. 52, № 24. – P. 2291-2300.

4. Measurement of platelet aggregation, independently of patient platelet count: a flow-cytometric approach / P.J. Vinholt [et al] // J. Thromb. Haemost. – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 1191-1202.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ - 2024**

*Материалы республиканской
научно-практической конференции*

24 мая 2024 года

Гродно
ГрГМУ
2024