

ЛИТЕРАТУРА

1. Ajith, T. A. Role of mitochondria and mitochondria-targeted agents in non-alcoholic fatty liver disease / T. A. Ajith // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2018. – V. 45, iss. 5. – P. 413-421.
2. Antidiabetic effects and erythrocyte stabilization by red cabbage extract in streptozotocin-treated rats / V. Buko [et al.] // *Food & Function*. – 2018. – Vol. 9, iss. 3. – P. 1850-1863.
3. Sozio, M. Alcohol and lipid metabolism / M. Sozio, D. W. Crabb // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2008. – V. 295, iss. 1. – P. E10-E16.
4. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) peel polyphenol-rich extract attenuates rat liver mitochondria impairments in alcoholic steatohepatitis in vivo and after oxidative treatment in vitro / I. B. Zavodnik [et al.] // *Journal of Functional Foods*. – 2019. – V. 57. – P. 83-94.

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 GPIIa/IIIb 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-изоксазолин-5-карбоновой кислоты ингибировать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов.

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

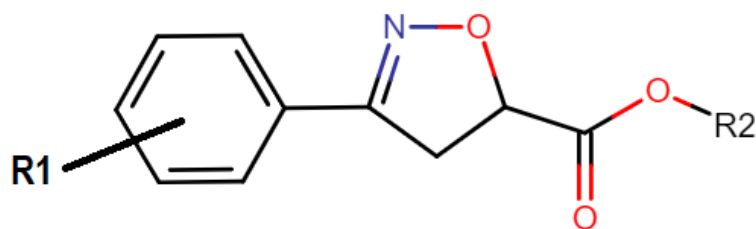


Таблица 1 – Строение исследованных соединений

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	Метилвый эфир 3-(2-фторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	2-F	CH ₃
5	Метилвый эфир 3-(3-фторфенил)-2-изоксазолин карбоновой кислоты	3-F	CH ₃
6	Метилвый 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 метилвый эфир (+)-(S)-альфа-(о-хлорфенил)-6,7-дигидротиено[3.2-с]пиридин-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 эффикторов.

Таблица 2 – Результаты ингибирования агрегационной способности тромбоцитов

Эффиктор	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 [et 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 [et 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.

СТРАТЕГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ С РАЗНЫМИ ДОЗАМИ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Коденцова В.М.¹, Рисник Д.В.², Мойсеёнок А.Г.³

¹ *ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи"*

² *ФГБОУ ВО "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова", биологический факультет, Москва, Российская Федерация*

³ *Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. В питании большинства населения России и Белоруссии, независимо от возраста и места проживания, в течение всего года обнаруживается множественная микронутриентная недостаточность. Это является следствием недополучения витаминов D и группы B, а также ряда минеральных веществ (Ca, Mg и Zn) в количествах соответствующих рекомендуемым нормам потребления [1]. Одновременно сниженный уровень в крови или моче имеется не менее чем у 1/3 обследованных лиц [1]. Одним из самых надежных способов оптимизации витаминного статуса является использование ВМК. В аптечной сети имеется большой ассортимент витаминно-минеральных комплексов (ВМК), различающихся по композиционному составу, формам выпуска и дозам микронутриентов. При этом унифицированный подход к разработке их рецептуры отсутствует. Наличие такого разнообразия ВМК и зачастую агрессивной рекламы, мотивирующей их приобретение, затрудняет выбор наиболее эффективных ВМК для устранения недостаточности микронутриентов. В связи с этим представляется актуальным провести анализ собственных результатов и данных литературы, что позволит сориентироваться в разнообразии ВМК и сделать конкретные рекомендации и врачам и населению по поэтапному эффективному применению ВМК.

Цель – обоснование стратегии применения ВМК для эффективной коррекции множественной микронутриентной недостаточности у населения.

Материалы и методы исследования.

Анализ существующей по проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Pubmed, а также в системах Google Scholar, ReserchGate по ключевым словам: «vitamin-mineral supplements», «efficacy», а также их русским аналогам. Критериями включения были только рандомизированные интервенционные исследования, проведенные с участием