

13. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial / M. P. Rayman, E. Searle, L. Kelly [et al.] // Br. J. Nutr. – 2014. – Vol. 112, № 1. – P. 99–111.
14. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial / F. Tara, G. Maamouri, M. P. Rayman [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 49, № 2. – P. 181–187.
15. Schomburg, L. Selenium Deficiency Due to Diet, Pregnancy, Severe Illness, or COVID-19-A Preventable Trigger for Autoimmune Disease / L. Schomburg // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8532.
16. Avery, J. C. Selenium, Selenoproteins, and Immunity / J. C. Avery, P. R. Hoffmann // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 1203.
17. Analysis of Regulatory T Cell Subsets and Their Expression of Helios and PD-1 in Patients with Hashimoto Thyroiditis / Y. F. Hu, L. J. Zhang, H. H. Chen [et al.] // Int J Endocrinol. – 2019. – Vol. 2019. – Art. 5368473.
18. Каменюк, Н. А. Механизмы развития инфертильности при тиреоидите Хашимото и подходы к ее коррекции: обзор литературы / Н. А. Каменюк, Э. В. Гусаковская, А. В. Лелевич // Новости медико-биологических наук. – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 264-273.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФТОРПРОИЗВОДНЫХ 2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОКСАМИДА НА ПРОЦЕСС АГГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Ковганко Н.Н., Пархач М.Е., Борисевич С.Н., Глинник С.В., Латушко Т.В., Галюк Е.Н., Принькова Т.Ю., Прохоревич К.Н.

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь*

Актуальность. Несмотря на значительные успехи фармацевтической индустрии в создании лекарственных средств для терапии тромбозов, проблемы, ассоциированные с данным заболеванием, сохраняют высокую клиническую значимость. Отделившиеся от места первичной локализации тромбы способны мигрировать с током крови в различные органы, инициируя тяжелые осложнения. Окклюзия сосудов ведет к прекращению доставки кислорода и питательных веществ к тканям, что обуславливает их повреждение и, в наиболее серьезных случаях, некроз. В этой связи своевременная и адекватная профилактика, равно как и рациональная терапия тромбозов, приобретает важное значение для увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов. Дополнительным положительным аспектом эффективного лечения выступает существенная экономия ресурсов системы здравоохранения. Вместе с тем, несмотря на достигнутый прогресс, поиск новых фармакологических агентов сохраняет свою исключительную актуальность.

Существующие антиагреганты зачастую характеризуются выраженными побочными эффектами [1]. Следовательно, разработка более безопасных и эффективных лекарственных препаратов представляет собой приоритетное направление современной фармацевтики. Перспективным направлением в данном поиске является изучение производных различных гетероциклических соединений, в частности – изоксазола [2]. В ряду этих соединений обнаружены вещества, способствующие блокировке рецептора GРIIa/IIIb на поверхности тромбоцитов, который играет центральную роль в процессе агрегации. Ранее нами было показано, что производные 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты обладают способностью подавлять агрегацию тромбоцитов [3,4].

Цель работы – исследование способности амидов 3-(три-, тетра- и пентафторзамещенных)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты ингибировать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов.

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

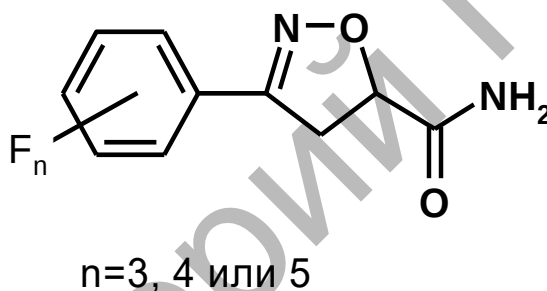


Таблица 1 – Название и структура веществ

Номер	Название	Заместители R
1	3-(2,3,4-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,4-F
2	3-(2,3,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,5-F
3	3-(2,3,6-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,6-F
4	3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,4,5-FF
5	3-(2,4,5,6-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,4,5,6-FF
6	3-(2,3,4,5,6-пентафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,4,5,6-FF

Для количественной оценки агрегационной способности тромбоцитов применяли турбодиметрический подход, базирующийся на регистрации изменений пропускания света через исследуемую суспензию [1]. Измерения проводили на агрегометре модели Solar 2111 (производства компании Solar, Республика Беларусь). В соответствии с протоколом, в измерительную кювету вносили 480 мкл обогащённой тромбоцитами плазмы (с конечным содержанием форменных элементов $200 \times 10^9/\text{л}$), после чего образец предварительно инкубировали с 20 мкл либо физиологического раствора (контрольная группа),

либо раствора тестируемого соединения. Спустя три минуты инкубации для запуска процесса агрегации в смесь добавляли 20 мкл раствора аденозиндифосфата в концентрации 8 мкМ. Регистрацию агрегационной кривой осуществляли на протяжении последующих шести минут. Каждый эксперимент воспроизводили в трёх повторностях. Выраженность ингибирующего эффекта исследуемых веществ рассчитывали в процентах по отношению к контрольным образцам, в которые вносили только физиологический раствор. В качестве препарата сравнения применяли клопидогрел, который добавляли в пробы в конечных концентрациях 5 и 10 мкмоль/л.

Результаты и обсуждение. В ходе экспериментального исследования все изученные производные 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты продемонстрировали способность подавлять АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Полученные количественные данные представлены в таблице 2.

Установлено, что увеличение концентрации тестируемых соединений с 5 до 10 мкмоль/л сопровождается закономерным возрастанием их ингибирующей активности, что свидетельствует о дозозависимом характере эффекта. Особый интерес представляет сравнительный анализ влияния степени фторирования ароматического кольца на антиагрегантную активность. Более высокая способность подавлять агрегацию тромбоцитов была зафиксирована для соединений 4–6, имеющих в бензольном фрагменте четыре или пять атомов фтора, тогда как вещества 1–3, у которых число атомов фтора в указанном фрагменте ограничено тремя, демонстрировали менее выраженный эффект. Данное различие, вероятно, объясняется электронными эффектами заместителей: увеличение числа атомов фтора приводит к более значительному снижению электронной плотности в ароматическом кольце, что, в свою очередь, может влиять на конформационную подвижность молекулы и ее сродство к рецепторному сайту GPIIb/IIIa. Кроме того, наличие дополнительных атомов фтора способно усиливать гидрофобные взаимодействия с липофильными участками рецептора, а также модулировать кислотно-основные свойства амидной группы, потенциально участвующей в образовании водородных связей с аминокислотными остатками активного центра.

Таблица 2 – Ингибирующая активность полученных соединений

Соединение	Ингибирующая активность, %	
	при 5 мкмоль/л	при 10 мкмоль/л
1	33	30
2	31	38
3	29	37
4	43	49
5	48	56
6	43	51
Контроль	67	77

Известно, что рецепторы GPIIb/IIIa (интегрины $\alpha_{IIb}\beta_3$) экспрессируются на поверхности активированных тромбоцитов и играют ключевую роль в заключительной стадии агрегации, связываясь с фибриногеном. Соединения, способные блокировать эти рецепторы, предотвращают образование межтромбоцитарных мостиков и, следовательно, развитие тромба. Полученные в настоящей работе данные согласуются с ранее опубликованными результатами, согласно которым метиловые эфиры производных 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты проявляли более высокую ингибирующую активность по сравнению с аналогами, содержащими свободную карбоксильную группу [3]. Следует отметить, что исследуемые соединения при концентрации 10 мкмоль/л проявляли активность, незначительно уступающую таковой у препарата сравнения – клопидогрела, который в настоящее время широко применяется в клинической практике против тромбозов.

Вывод. Установлено, что производные 3-арил-5-карбоксамид-2-изоказолина, содержащие более трех атомов фтора в бензольном кольце, проявляют способны более эффективно ингибировать агрегацию тромбоцитов, чем аналогичные соединения, содержащие всего один или два атома фтора в ароматическом фрагменте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tscharre, M. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease / M. Tscharre, A. D. Michelson, T. Gremmel // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 191-200.
2. Bąchor, U. Therapeutic Potential of Isoxazole-(Iso)oxazole Hybrids: Three Decades of Research / U. Bąchor, M. Mączyński, A. Sochacka-Ćwikła // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 15. – P. 7082.
3. Ингибиторы агрегации тромбоцитов на основе производных 3-арил-2-изоказолин-5-карбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, М. Е. Пархач, С. Н. Борисевич [и др.] // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., Гродно, 24 мая 2024 г. – Гродно, 2024. – С. 185-187.
4. Ингибиторы агрегации тромбоцитов на основе фторзамещенных 3-арил-5-карбоксамид-2-изоказолинов / Н. Н. Ковганко, М. Е. Пархач, С. Н. Борисевич [и др.] // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2025: сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ.

АЛКОГОЛЬ И МЫШЦЫ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Лелевич С.В., Кучерявая А.С.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Важный аспект влияния этанола на организм – поражения скелетной мускулатуры, которые отмечаются в 40-60% случаев при алкогольной интоксикации. При этом может теряться до 20% массы мышечной ткани, причиной потери которой является нарушение синтеза мышечных белков [1]. Данный процесс сопровождается развитием острой алкогольной миопатии (алкогольного рабдомиолиза). Клинически это проявляется болезненной отечностью мышечной ткани, миоглобинурией, ростом активности сывороточной креатинкиназы, некрозом и острой почечной недостаточностью. Чаще всего поражаются мышцы ног, однако возможны и более распространенные поражения. В частности, патологический процесс может затрагивать диафрагму, мышцы глотки, грудную мускулатуру.

Цель. Анализ влияния алкогольной интоксикации на метаболизм в мышечной ткани.

Материалы и методы исследования

Описательные

Результаты и их обсуждение. Мышечная ткань составляет порядка 40% от массы тела человека. Биохимические процессы, протекающие в мышцах, оказывают большое влияние на весь организм. Углеводный и энергетический обмен играет особую роль в обеспечении функциональной активности мышечной ткани в условиях нормы и при патологии [1]. В отличие от других тканей, мышцы способны быстро переходить от состояния покоя к максимальной активности, что требует соответствующего энергообеспечения. Резкое увеличение потребности в АТФ, как источнике энергии, удовлетворяется в данных условиях в основном за счет гликолиза. При этом используется глюкоза, поступающая из крови, а также образующаяся в результате гликогенолиза. При механической работе в мышечной ткани ускоряется функционирование химического аппарата, который снабжает их энергией.

В скелетной мускулатуре, в отличие от печени, внутримышечное содержание глюкозы очень незначительно. В миоцитах ГК не является регуляторным ферментом, в отличие от ФФК, которая проявляет большую активность при увеличении скорости фосфорилирования фруктозо-6-фосфата, когда его концентрация уменьшается. В период нагрузки, когда метаболизм в скелетной мышце ускоряется, увеличивается и утилизация данной тканью глюкозы из крови. Регуляция гликолиза в мышечной ткани разделена между ГК и ФФК. Вследствие этого глюкоза превращается в гликоген даже в условиях,