

ОТКРЫТИЕ И СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ КРОВИ

Николаева Л.С. *, Семенов А.Н. **, Ляпина Л.А. ***, Пасторова В.Е. ***,
Бурова Л.И. *

*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедра физической химии,
*лаборатория химической термодинамики, **Государственный Тверской Университет,
*** Лаборатория защитных систем крови биологического факультета МГУ.
E-mail: cyber@td.chem.msu.ru*

Методами компьютерного моделирования многокомпонентных химических равновесий в плазме крови, в среде физиологического раствора по репрезентативным данным рН-метрии и методам экспериментального коагулологического анализа идентифицированы новые активные противосвертывающие биолиганды плазмы крови и их комплексы. Механизм их антикоагулянтного действия основан на снижении в плазме крови равновесной концентрации иона кальция Ca^{2+} (участника каскада реакций коагуляции крови, активатора конформаций факторов свертывания крови - сериновых протеиназ) за счет образования с Ca^{2+} устойчивых комплексов.

Ядро расчетных методов многокомпонентных равновесий составляла разработанная универсальная программа AUTOEQUIL (№ гос. регистрации 2008612267) и созданный на ее основе метод последовательного анализа разработанного электронного банка данных компонентного состава плазмы (свыше 800 единиц). Антикоагулянтная активность всех идентифицированных расчетными методами антикоагулянтов была подтверждена методами экспериментального коагулологического анализа с использованием плазмы крови лабораторных крыс *in vitro* и *in vivo* по универсальным тестам: время рекальцификации плазмы (ВР) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). В результате проведенных работ получены новые нетоксичные антикоагулянты.

1) В классе из 800 низкомолекулярных эндогенных лигандов плазмы крови определены компьютерным моделированием 4 антикоагулянта: цитрат (Cit), лактат (Lac), глюконат (Glu) и аденозинтрифосфат (АТФ), из которых известен был только цитрат : «цитратная плазма NaCit» для транспортировки донорской плазмы.

2) На основе синергизма антикоагулянтных свойств клинически востребованного высокомолекулярного гепарина (Hep) с идентифицированными антикоагулянтами созданы 2 комплекса гепарина с АТФ и Glu, антикоагулянтная активность которых превосходит активность гепарина в 2.8 раза. Образование комплексных соединений с гепарином доказывалось методом перекрестного электрофореза, синтез комплексов проводился по ранее разработанному методу.

3) Созданы 3 комплекса гепарина с компонентами ансамбля глипролиновых пептидов: гепарина с глицином, пролином и аргинином. Максимальный

противосвертывающий эффект обнаружил комплекс гепарин- аргинин: его антикоагулянтная активность в 3.2 раза превосходит активность гепарина. Сделан прогноз, что в ансамбле глипролиновых пептидов максимальной антикоагулянтной активностью характеризуется пептид, состоящий только из звеньев аргинина.

Поиск и создание антикоагулянтов двумя независимыми методами (компьютерного моделирования и коагулологического анализа) имеет существенные преимущества : 1) повышение достоверности результатов, 2) взаимное дополнение и обогащение результатов : компьютерное моделирование идентифицирует в области рН плазмы стехиометрию образующихся комплексов, определяющую соотношение исходных молярных концентраций компонентов комплексов для их оптимального синтеза; методы коагулологического анализа расширяют возможный спектр свойств антикоагулянтов : почти все антикоагулянты, выявленные компьютерным моделированием, проявляли и фибриндеполимеризационное действие, и способность снижать агрегацию тромбоцитов.

Созданные антикоагулянты можно рекомендовать для использования в практической медицине при нарушениях свертываемости крови в организме, ведущих к предтромбозу и последующему возможному тромбозу.