

УДК 546.72+544.1+539.194+538.13+547.7

МАКРОЭРГ АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНАЯ КИСЛОТА В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР)

© 2025 г. Е.А. Саратовских*.*#, Б.Л. Психа*, Н.А. Санина*. **.***

*Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН,
просп. академика Семёнова, 1, Черноголовка, Московская обл., 142432, Россия

**Факультет фундаментальной физико-химической инженерии Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1/51, Москва, 119991, Россия

***Научно-образовательный центр «Медицинская химия» Московского государственного областного университета,
ул. В. Волошиной, 24, Мытищи, Московская обл., 141014, Россия

#E-mail: easar@icp.ac.ru

Поступила в редакцию 06.03.2025 г.

После доработки 17.03.2025 г.

Принята к публикации 19.03.2025 г.

Рассмотрена двойная роль молекулы АТФ — макроэргического соединения и нейромедиатора. Как сигнальная молекула, АТФ участвует в формировании зрительной системы эмбриона и развитии внутреннего уха; в опосредовании болевых и вкусовых ощущений. При сердечно-сосудистых заболеваниях высвобождение АТФ в межклеточную среду служит сигналом для организма к включению механизмов репарации. АТФ участвует в поддержании нормальной работы множества органов и тканей. Это предполагает возможность его применения для лечения целого ряда расстройств: болезней почек, костей, мочевого пузыря, кожи, неврологических и психических патологий, сердечно-сосудистых заболеваний. Указаны некоторые новые тенденции в создании новых лекарственных препаратов, появившиеся на базе расширяющихся знаний о функциях АТФ в организме. Тетранитрозильные комплексы железа — доноры NO — новый класс потенциальных лекарственных препаратов противоопухолевой и кардиопротекторной направленности. Подробно рассмотрены их реакции с АТФ, скорости и образующиеся продукты. Делается вывод, что взаимодействие указанных комплексов железа — доноров NO — с гликолитическим макроэргом АТФ и/или нейромедиатором АТФ вносит значительный вклад в проявляемые данными соединениями терапевтические эффекты.

Ключевые слова: аденозинтрифосфорная кислота, макроэрг, нейромедиатор, новые лекарственные препараты, тетранитрозильные комплексы железа — доноры NO.

DOI: 10.31857/S0006302925030137, EDN: KTNNUC

Долгие годы по всему миру шли интенсивные поиски неуловимого внутриклеточного источника энергии. Впервые аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) была выделена в 1929 г. группой ученых — Карлом Ломаном (K. Lohmann), Сайрусом Фиске (C. Fiske) и Йеллапрагадой Суббаро (Y. Subbarow) [1]. Лишь в 1941 г. Фриц Липман (F. Lipmann) установил, что АТФ служит главным переносчиком химической энергии в клетке [2]. В 2018–2022 гг. группа биохимиков под руководством британского ученого Ника Лейна (N. Lane)

выяснила, что синтез АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) и ацетилфосфата возможен в предбиологических условиях, в которых синтезируется и сам ацетилфосфат, причем это единственная «энергетическая» молекула биохимических процессов, синтез которой не требует ферментов [3].

АТФ — ГЛАВНАЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ МОЛЕКУЛА

Роль АТФ в организме огромна. Прежде всего, это универсальный источник энергии для всех биохимических процессов, протекающих в живых системах.

В энергетическом обмене АТФ выполняет центральную роль: в макроэргических связях АТФ аккумулируется энергия, выделяемая в процессе катаболизма; энергия АТФ используется в

Сокращения: АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, АДФ — аденозиндифосфорная кислота, АМФ — аденозинмонофосфорная кислота, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, NO — монооксид азота, НКЖ — нитрозильные комплексы железа (ТНКЖ, ПЕН, ЦАК), ДНИКтио — мономерные динитрозильные комплексы железа с тиосульфатом.

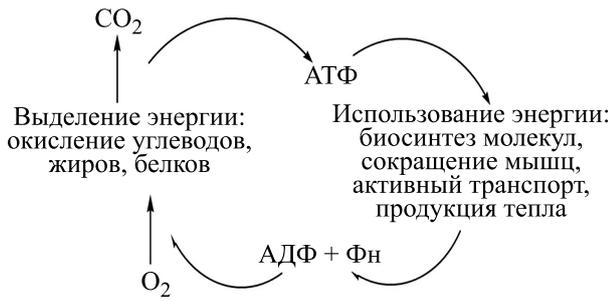


Рис. 1. Цикл АТФ/АДФ [4].

реакциях анаболизма и обеспечивает различные виды работы в организме [4] (рис. 1).

С участием АТФ в организме осуществляются реакции синтеза сложных веществ, активный перенос молекул через биологические мембраны, мышечное сокращение. Молекула АТФ является исходным продуктом при синтезе нуклеиновых кислот. Являясь аллостерическим эффектором ряда ферментов, АТФ, присоединяясь к их регу-

ляторным центрам, усиливает или подавляет их активность [4, 5].

Хранилищами энергии в молекуле АТФ служат химические связи между тремя фосфатными группами. К ним присоединена молекула аденозина, одного из двух пуриновых азотистых оснований, входящих в состав ДНК. АТФ синтезируется в особых клеточных структурах – митохондриях. Одним из главных участников процесса служат протоны (H^+), высвобождаемые из молекул глюкозы при их расщеплении. В митохондриях (см. рис. 2) протоны участвуют в присоединении фосфатной группы к аденозиндифосфату, в результате чего образуется АТФ, который выходит в цитоплазму (рис. 2, процесс 2). При отщеплении от АТФ концевой фосфатной группы (рис. 2, процесс 3) выделяется энергия, которая используется, в частности, для синтеза белков. АДФ и свободный фосфат воссоединяются с образованием АТФ (рис. 2, процесс 4), согласно работе [6].

Непосредственным предшественником синтеза циклического аденозинмонофосфата (АМФ) –

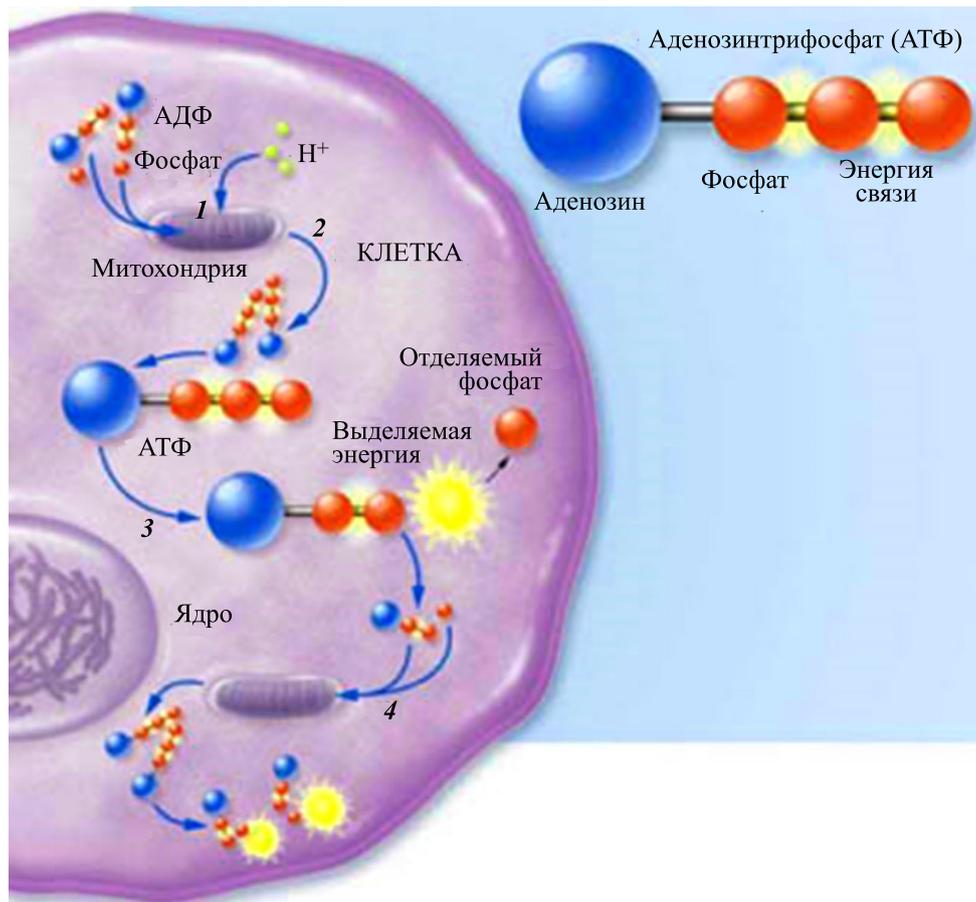


Рис. 2. Двойная роль молекул АТФ: АТФ внутри клетки [6].

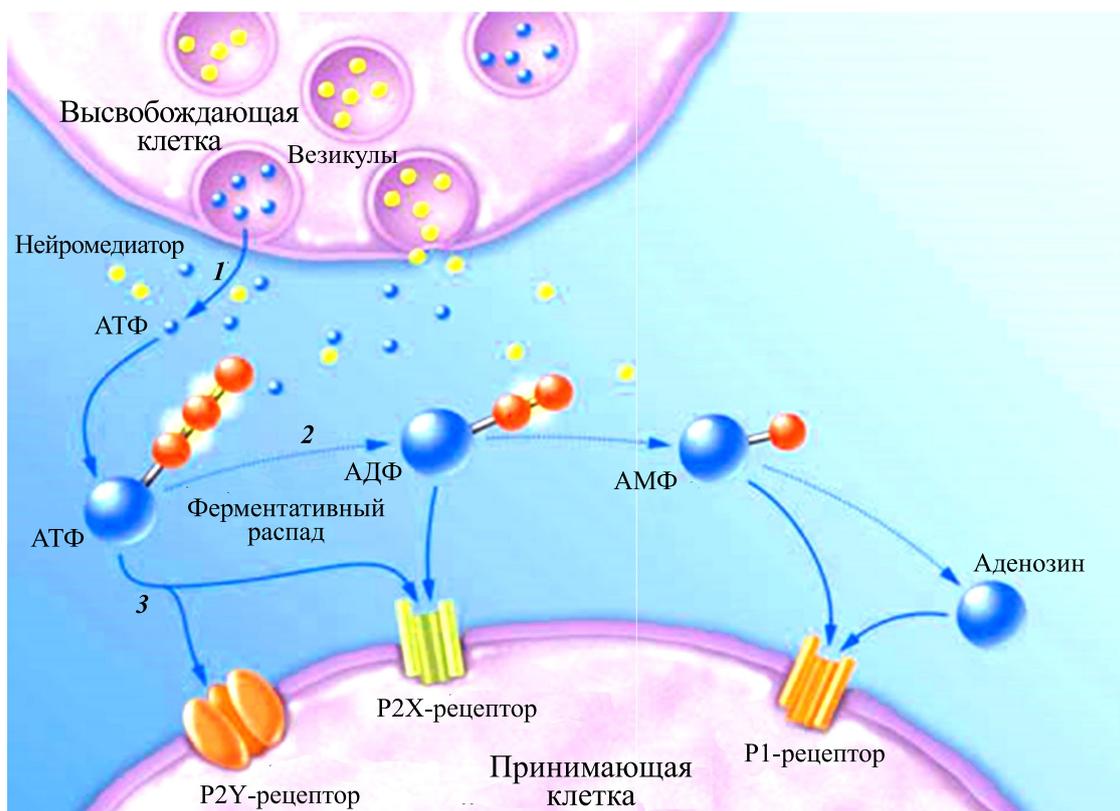


Рис. 3. Двойная роль молекул АТФ: АТФ вне клетки [6].

вторичного посредника передачи в клетку гормонального сигнала — так же является АТФ [5].

За сутки в организме образуется и распадается около 60 кг АТФ. Однако запас АТФ в клетке может обеспечить энергией работу клетки лишь в течение нескольких секунд (рис. 2). Цикл АТФ/АДФ (рис. 1) работает постоянно и производит такое количество АТФ, которое было израсходовано клеткой [4].

АТФ — СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА

Молекула АТФ — это важная сигнальная молекула, обеспечивающая связь между клетками и тканями по всему организму [6–10]. Молекулы АТФ воздействуют на клетку, находясь не внутри нее, а снаружи, и участвуют в выполнении органами и тканями их повседневных функций (рис. 3).

Сенсорные нервные клетки секретируют молекулы АТФ [11]. Крупное семейство «пуриnergических нервных клеток» используют АТФ в качестве нейромедиатора [7, 8]. У АТФ и конечного продукта его расщепления — аденозина — существуют отдельные семейства рецепторов: P2 и P1 и два подтипа данных рецепторов: P2X и P2Y [6, 12, 13]. На поверхности клеток находится целый

ряд каналов и ферментов, принимающих участие в передаче АТФ-сигналов. Такое разнообразие подразумевает, что каждый из подтипов служит мишенью для «своего» вещества, способного влиять на АТФ-сигналы только в специфических тканях и клетках [6].

Одновременно с нейромедиаторами из нервной клетки, генерирующей импульсы, высвобождаются молекулы АТФ (рис. 3, процесс 1), которые тоже переносят информацию. К секреции сигнальных АТФ способны и другие клетки. Оказавшись во внеклеточном пространстве, АТФ подвергаются ферментативному расщеплению (рис. 3, процесс 2) с образованием сначала АДФ, затем АМФ и, наконец, аденозина. Сама молекула АТФ и все продукты ее расщепления переносят информацию от клетки к клетке, связываясь со специфическими рецепторами на их поверхности (рис. 3, процесс 3). Известны два типа АТФ-рецепторов: P2X и P2Y. Последние распознают также молекулы АДФ. АМФ и аденозин связываются с P1-рецепторами. Продукты расщепления АТФ могут ослаблять или усиливать его действие; например, аденозин, связываясь с P1-рецептором клетки-источника АТФ, способен подавлять его высвобождение [6] (рис. 3).

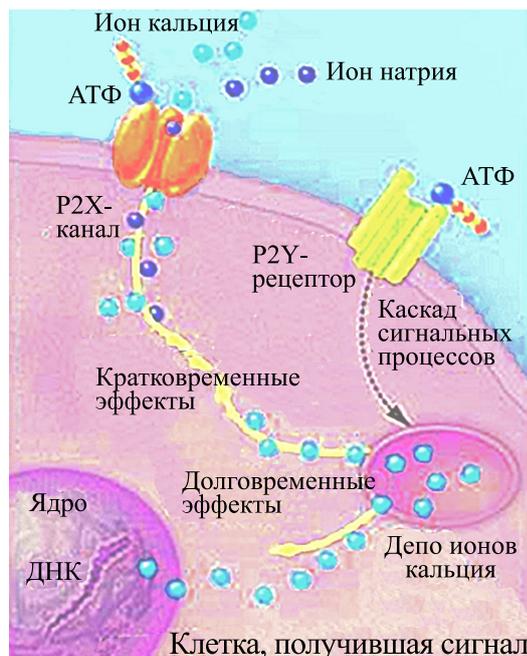


Рис. 4. Виды рецепторов [6].

Механизм действия двух типов рецепторов существенно различается. P2X-рецепторы относятся к суперсемейству ионных каналов, открываемых нейромедиаторами. Связываясь с АТФ, P2X-рецепторы «открываются» и образуют трансмембранный канал, по которому в клетку устремляются натриевые и кальциевые ионы [9]. В отличие от этого, рецепторы P2Y при связывании с АТФ запускают в клетке каскад межмолекулярных взаимодействий, в результате которых в цитоплазму высвобождаются внутриклеточные запасы кальция. И в том и в другом случае кальций может повлиять на другие события на молекулярном уровне и изменить поведение клетки (рис. 4).

Молекула АТФ находится в синаптической щели предельно короткое время, но ее влияние на активацию рецептора в одних случаях оказывается кратковременным, порядка миллисекунд, а в других — длится годами. Например, резкий приток в клетку ионов кальция через P2X-каналы может привести к секреции последней других нейромедиаторов (что наблюдалось в тканях мозга), а высвобождение этих же ионов из внутриклеточных депо в результате активации P2Y-каналов может повлиять на активность генов, опосредующих пролиферацию клеток, и привести к изменениям в тканях, имеющим долговременные последствия [6, 9].

Накоплено множество свидетельств в пользу того, что АТФ обычно высвобождается совместно с нейромедиаторами, как всем известные норадреналин и ацетилхолин. Впервые концепция со-нейромедиатора была выдвинута относительно

АТФ. Сегодня известны и другие примеры подобного партнерства: гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, главный тормозной медиатор в нервной системе человека) и глицин, дофамин и серотонин, ацетилхолин и глутамат [6] (рис. 4).

Механизм действия АТФ как сигнальной молекулы еще более сложен, когда в дело вступают другие внеклеточные системы сигнализации. Известно, например, что обширное семейство ферментов под названием экто-АТФазы, находящихся на поверхности большинства клеток, быстро отщепляют от молекулы АТФ фосфатные группы, превращая АТФ сначала в АДФ, затем в АМФ и, наконец, в аденозин. Каждый из продуктов расщепления АТФ может действовать на клетку по-своему [6].

Совместно с аденозином АТФ участвует в работе нейронных сетей ствола головного мозга, опосредуя такие важные физиологические функции, как дыхание, сокращение сердечной мышцы и работу желудочно-кишечного тракта. Известны и прямо противоположные ситуации, когда АТФ и аденозин выступают как антагонисты: при передаче сигналов от одного нейрона другому аденозин может подавлять высвобождение АТФ в синаптическую щель одним из нейронов. Таким образом, взаимное влияние эффектов АТФ, его составляющих и внеклеточных экто-АТФаз можно рассматривать как основу саморегулирующейся сигнальной сети [14, 15].

РОЛЬ АТФ В ПОДДЕРЖАНИИ НОРМЫ И БОРЬБЕ С ПАТОЛОГИЯМИ

В функционировании всех пяти органов чувств участвует АТФ. Рецепторы АТФ на поверхности нервных клеток в сетчатке глаза реагируют на информацию, поступающую от палочек и колбочек (клеток, воспринимающих световые сигналы). В свою очередь, нервные клетки сетчатки используют АТФ и ацетилхолин в качестве со-нейромедиаторов для передачи информации в центры головного мозга, отвечающие за ее обработку. Как сигнальная молекула, АТФ участвует в формировании зрительной системы эмбриона. Высвобождение АТФ в строго определенный момент развития эмбриона служит сигналом к началу формирования глаза [16].

Такую же роль АТФ играет в развитии улитки внутреннего уха — структуры, ответственной за восприятие звука. У взрослого человека АТФ так же участвует в работе слухового аппарата. Полость улитки выстилает до 50 тыс. волосковых сенсорных клеток, и примерно половина из них имеют АТФ-рецепторы, которые в ряде случаев опосредуют импульсацию нейронов [17–19].

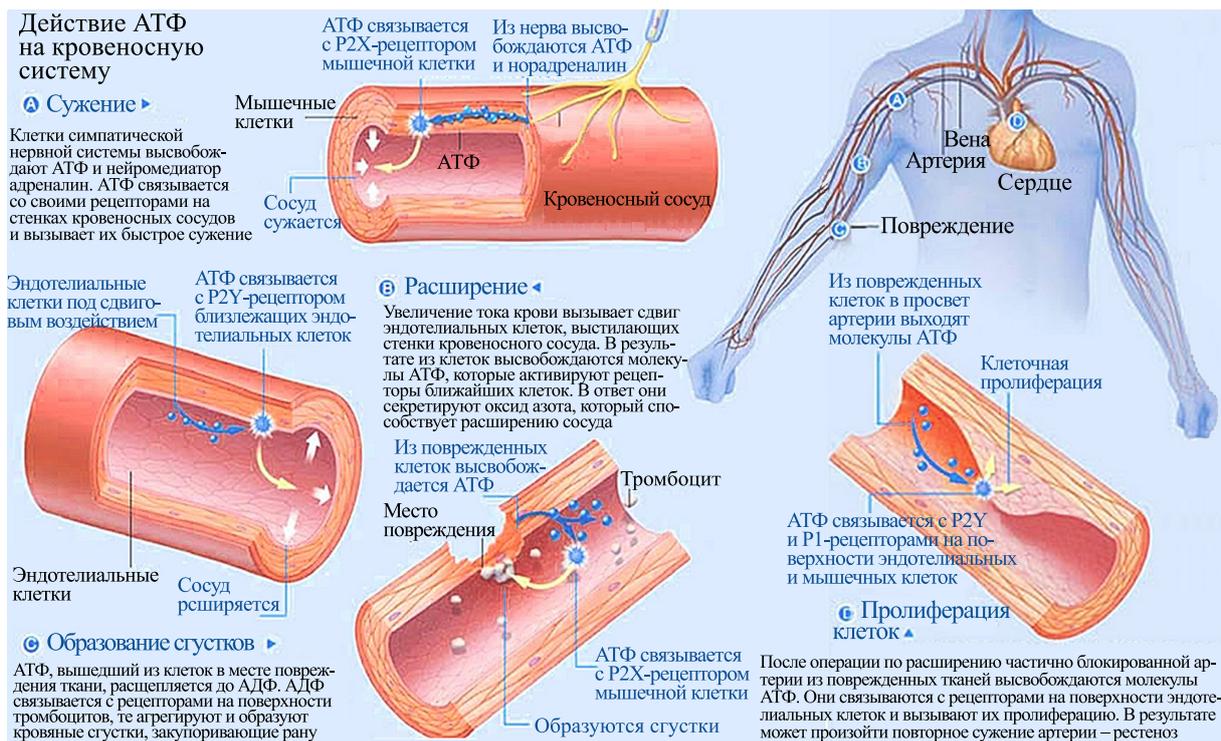


Рис. 5. Действие АТФ на кровеносную систему [6].

Вкусовые сосочки на кончике языка несут P2X-рецепторы, опосредующие вкусовые ощущения [17–19].

Боль при подкожной инъекции АТФ возникает в результате активации P2X-рецепторов в нервных окончаниях в коже, опосредующих тактильные и болевые ощущения. Связь АТФ с другим видом боли, а именно возникающей при повреждении нервов, имеет иной характер. В этом случае происходит активация АТФ-рецепторов на поверхности клеток микроглии (резидентные макрофаги центральной нервной системы) в спинном мозге. Микроглия, в свою очередь, секретирует молекулы, которые раздражают нервные волокна, что и вызывает хроническую боль [20].

В случае сердечно-сосудистых заболеваний клетки, получившие физические повреждения или неправильно функционирующие, могут высвобождать АТФ в межклеточную среду. Это служит сигналом для организма к включению механизмов репарации, в частности к выработке в повышенных количествах тромбоцитов и образованию сгустков крови, останавливающих кровотечение. У тромбоцитов имеются рецепторы подтипа P2Y₁₂; их активация внеклеточными молекулами АТФ и вызывает такие изменения в клетках, которые ускоряют образование сгустков. Эти же события лежат в основе возникновения тромбов в кровеносных сосудах, что может при-

вести к инфаркту или инсульту [21, 22] (рис. 5). Уже создано лекарство «блокбастер» под названием клопидогрел (clopidogrel), которое блокирует рецепторы P2Y₁₂ и тем самым предотвращает стимулирующее действие АТФ [6].

Высвобождаемый из нервных клеток кишечника АТФ связывается с P2X- и P2Y-рецепторами стенок и участвует в регуляции их ритмичных сокращений, проталкивающих пищу по кишечному тракту. Одновременно молекулы АТФ, связывающиеся с P2Y-рецепторами на поверхности клеток, которые выстилают полость кишечника, усиливают секрецию пищеварительных ферментов [21, 22].

Тот факт, что АТФ участвует в поддержании нормальной работы множества органов и тканей, предполагает возможность его применения для лечения целого ряда расстройств: болезней почек, костей, мочевого пузыря, кожи, неврологических и психических патологий.

Сообщается, что пуриновые нуклеотиды, такие как АТФ, АДФ и аденозин, выполняют регуляторную роль в перепрограммировании метаболизма в различных клетках и развитии заболевания [10]. АТФ является одним из естественных защитников организма от онкологических заболеваний [23]. Установлено, что АТФ подавляет рост опухолей, в частности, предстательной железы, молочных желез, прямой кишки, яичников,

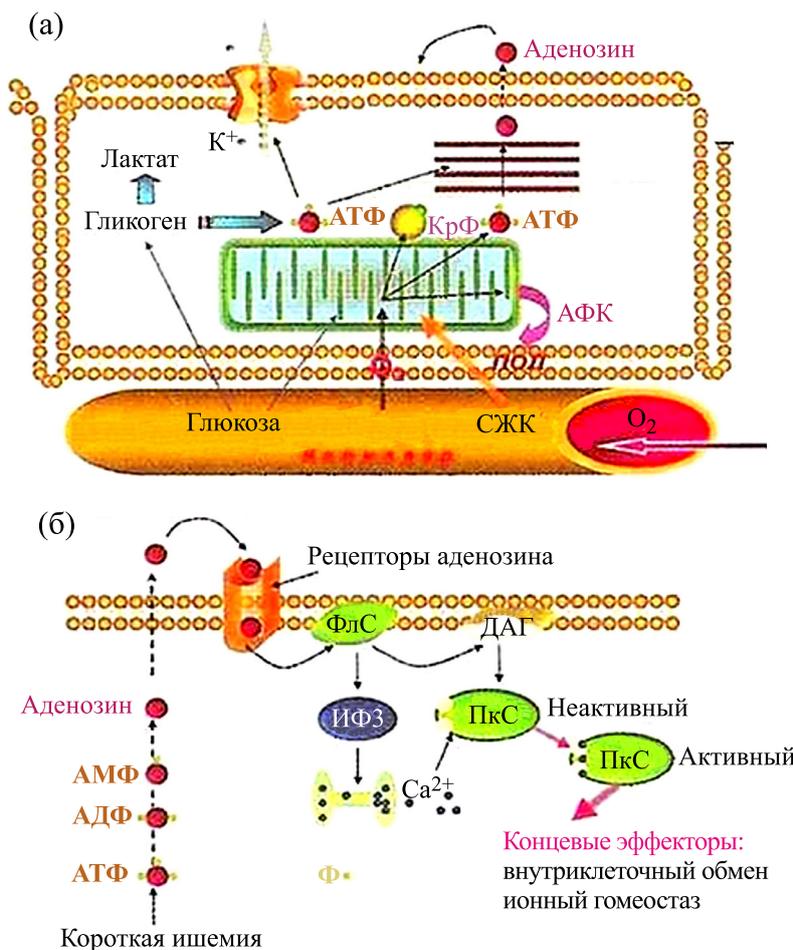


Рис. 6. Энергообмен при коротком приступе ишемии (а) и пути внутриклеточной сигнализации, активируемые аденозином, при ишемическом preconditionировании (б): ФлС – фосфолипаза, ДАГ – диацилглицерин, Ф – фосфат, ПкС – протеинкиназа, ИФ3 – инозитолтрифосфат. Взято из работы [34].

пищевода, а также останавливает развитие меланомы [24]. Сигнальная система с участием АТФ, с одной стороны, вызывает апоптоз раковых клеток, а с другой – способствует дифференциации клеток, и все вместе это замедляет рост опухоли [23, 25].

БИОЭНЕРГЕТИКА, ГЛИКОЛИЗ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

В клетках ишемизированного миокарда наблюдается быстрое снижение содержания АТФ [26–30]. Жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии, которая делится на два этапа: кратковременную защитную реакцию и фазу «выживания» [31]. При ишемии и аноксии происходит активация гликолиза [32, 33] и запасание энергии в форме АТФ и НАДН.

В физиологических условиях около 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилирова-

нии в митохондриях и за счет аэробного гликолиза (расщепления глюкозы до пирувата). Этого количества не хватает для обеспечения работы ионных кальциевых, натриевых и калиевых каналов сарколеммы и саркоплазматического ретикулума. Восполнение недостающего количества энергии для функционирования кардиомиоцита при нормальном кислородном обеспечении происходит за счет окисления свободных жирных кислот (рис. 6). Для сердца свободные жирные кислоты – менее эффективный источник АТФ, чем глюкоза, так как на их окисление требуется намного больше кислорода. В результате при ишемии (резком падении доставки кислорода) в митохондриях кардиомиоцитов накапливается большое количество недоокисленных активных форм жирных кислот, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования.

При переходе на анаэробный гликолиз на этапе кратковременного периода адаптации происходит истощение запасов макроэргических фос-

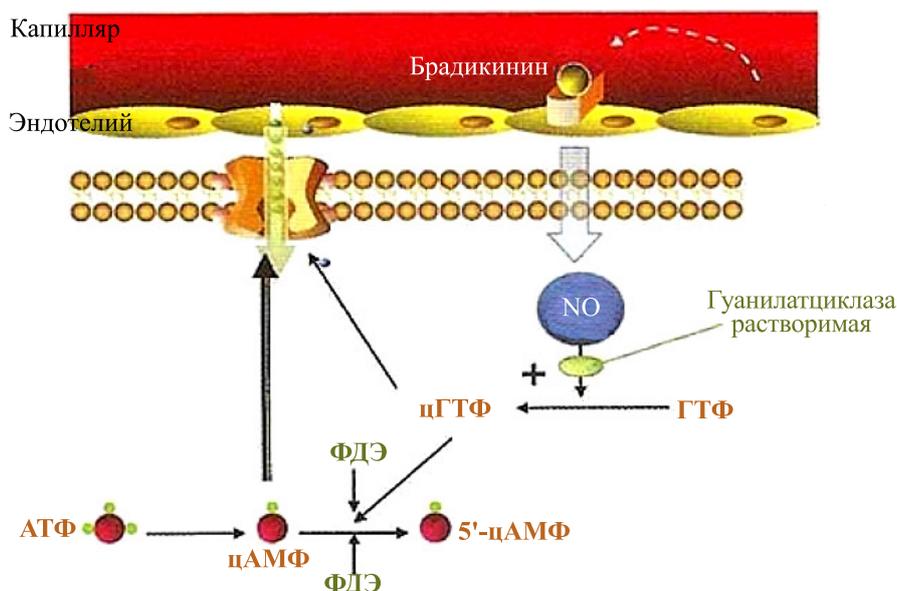


Рис. 7. Пути внутриклеточной сигнализации, активируемые брадикинином, при ишемическом preconditionировании: NO – монооксид азота, ФДЭ – фосфодиэстераза, ГТФ – гуанезинтрифосфат, цГМФ – циклический гуанезинмонофосфат, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат. Взято из работы [34].

фатов (АТФ, креатинфосфат) в миокарде, которые всегда не велики. Это сопровождается нарушением диастолической фазы расслабления кардиомиоцита и снижением сократительной функции миокарда в области ишемии.

Переход на анаэробный окислительный процесс сопровождается активированием жирных кислот (длинноцепочечного цетилкарнитина и ацилКоА), которые способствуют разобщению окислительного фосфорилирования, накоплению избыточного количества Ca^{2+} в цитозоле и снижению функциональной способности саркоплазматического ретикулула. В результате нарушается диастолическое расслабление кардиомиоцита и развитие контрактуры миокарда, снижается его сократительная способность.

Восстановление коронарного кровотока (реперфузия) сопровождается «вымыванием» из ишемизированной области миокарда продуктов анаэробного энергетического обмена (на это используются имеющиеся запасы креатинфосфата и АТФ), сдерживающих сократительную активность кардиомиоцитов. «Нахлынувшее» поступление кислорода вызывает внутри клетки своеобразный «взрыв» образования активных форм кислорода – вторичных свободных радикалов (гидроксильного – HO^\cdot , липоксильного – LO^\cdot) [34]. Степень дальнейшего восстановления зависит от состояния митохондрий, обеспечивающих синтез фосфатных макроэргов [35]. Возобновление аэробного ресинтеза АТФ и его темп определяются степенью сохранности электронно-

транспортной цепи и ферментов цикла Кребса в митохондриях.

Запуск ишемического preconditionирования осуществляется взаимодействием эндогенных факторов (триггеры) с их специфическими рецепторами. Триггеры – биологические активные вещества, выделяющиеся из кардиомиоцитов при ишемических эпизодах и реперфузии (аденозин, брадикинин, простаноиды, катехоламины, эндорфины, монооксид азота (NO), активные формы кислорода и др.), реализуют свои эффекты разными путями внутриклеточной сигнализации [34] (рис. 6 и 7).

Остановка сердца вызывает глобальную ишемию с последствиями на клеточном уровне, что быстро приводит к необратимым изменениям и оказывает негативное влияние на функцию органа даже после реанимации и восстановления или перфузии [36–38]. Снижение продукции АТФ приводит к потере целостности мембраны с оттоком калия и притоком натрия и кальция. Избыток внутриклеточного натрия является одной из исходных причин клеточного отека. Избыточный кальций повреждает митохондрии (угнетая продукцию АТФ), увеличивает выработку NO (что приводит к образованию свободных радикалов) и при определенных обстоятельствах активирует протеазы, что способствует дальнейшему повреждению клеток.

Вырабатываются медиаторы воспаления (например, интерлейкин- 1β , фактор некроза опухоли альфа), некоторые из них могут привести к тромбозу микрососудов и потере целостности со-

судов с последующим образованием отека. Некоторые медиаторы запускают апоптоз, что приводит к ускоренной гибели клеток [37–39].

Быстрое снижение содержания АТФ в клетках ишемизированного миокарда служит аргументом для назначения макроэргических препаратов — рибоксина и АТФ. Рибоксин — это инозинмонофосфат, продукт распада АМФ. В условиях ишемии значительно затрудняется его переход через клеточную мембрану и участие в ресинтезе АТФ. В то же время рибоксин проникает через мембраны интактных клеток в различных органах и тканях и стимулирует гипертрофию левого желудочка (являющуюся, как известно, фактором риска внезапной смерти), развитие жирового гепатоза, ожирения и подагры, образование уратных камней, повышает риск возникновения аденомы предстательной железы у мужчин, мастопатии у женщин, других новообразований.

Высокоэффективный антиаритмический препарат АТФ при внутривенном введении успешно купирует пароксизмы реципрокной АВ-тахикардии. Однако при попадании в кровоток АТФ практически сразу распадается на АМФ и аденозин, который и оказывает отрицательное влияние на проводящую систему сердца.

Механизм защитного действия классического ишемического preconditionирования связывают с модификациями внутриклеточного обмена — сохранение достаточно высокого уровня АТФ за счет ограничения утилизации макроэргических фосфатов [26–30]. Для воздействия на метаболизм ишемизированного миокарда нужно снижать содержание жирных кислот в крови и в цитоплазме клетки, затруднить их транспорт в митохондрии, блокировать β -окисление ацил-КоА, увеличить поступление в клетку глюкозы и стимулировать работу пируватдегидрогеназного комплекса [40, 41].

АТФ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Известно, что окислительный стресс является причиной различных патологий сердца: миокарда, стенок сосудов и пр. [42–44]. Поддержание «редокс-статуса», т.е. такого уровня активных форм кислорода (пероксидов и свободных радикалов), который не превышает защитные возможности большинства видов клеток, обеспечивается за счет постоянного притока энергии в форме АТФ, генерируемой в процессе клеточного гликолиза [43, 45, 46]. В частности, в эритроцитах крови антиокислительная система функционирует с помощью гликолиза [47, 48]. Основная доля энергии АТФ расходуется на транспорт ионов, функционирование АТФ-азных систем и поддержание электролитного баланса клетки. Наиболее важные реакции гликолиза в эритроците протекают с участием следующих ферментов:

гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы [47]. Показано [48], что сбой в процессе гликолиза в клетках эритроцитов вызывает окислительный стресс и активацию гипоксии. Пируват, который является конечным метаболическим продуктом гликолитического пути, действует как антиоксидант. Очевидно, что действие лактата [49–51] аналогично. Сбой в процессе гликолиза [48, 52] повышает количество внутриклеточных активных форм кислорода и вызывает клеточное повреждение, такое как повреждение ДНК и окисление липидов. В то же время сбой в процессе гликолиза, скорее всего, активирует передачу сигнала через гипоксию-индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α). Эти клеточные ответы могут быть ответственны за апоптоз, вызванный уменьшением гликолиза.

АТФ — НЕЙРОМЕДИАТОР В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

В качестве нейромедиатора АТФ непосредственно участвуют в функционировании головного мозга и сенсорных рецепторов, а также в регуляции работы мышц и других органов и тканей. Высвобождаясь из клеток, не относящихся к нервной системе, АТФ часто служит «пусковым крючком» для защитных реакций. Ниже приведены некоторые примеры действия АТФ на различные органы и ткани. В одних случаях эти функции уже установлены, в других изучаются.

Мозг: АТФ опосредует связь между нейроном, а также между нейронами и клетками глии. Информация, переносимая этими молекулами и продуктом их расщепления аденозином, влияет на сон, память, обучаемость, двигательную активность. А если сигнал слишком сильный, может развиться эпилепсия или другие психические расстройства. АТФ способствует заживлению ран, но в то же время может запускать процесс апоптоза при нейродегенеративных заболеваниях.

Сенсорные органы и болевые ощущения: АТФ регулирует, а в некоторых случаях переносит информацию от сенсорных нервов глаз, ушей, носа и языка в головной мозг. Участвует в передаче в головной мозг болевых стимулов.

Сердце: молекулы АТФ, высвобождаемые вместе с норадреналином нервными клетками вегетативной нервной системы, стимулируют сокращения сердечной мышцы. Нарушения в работе этой сигнальной системы вызывают аритмию и изменение артериального давления.

Другие органы: АТФ, высвобождаемый нервными клетками кишечника, способствует сокращению его стенок и секреции пищеварительных ферментов. АТФ участвует также в регуляции эрекции, сокращения стенок мочевого пузыря.

Таблица 1. Лекарственные препараты, направление на рецепторы АТФ [6]

Заболевание	Лекарство	Механизм	Этап испытания
Муковисцидоз	Denufosal	Активатор рецепторов P2Y2	Испытания эффективности на людях
Синдром сухого глаза	Diquafosol	Активатор рецепторов P2Y2	Испытания эффективности на людях
Воспаление	EVT 401	Ингибитор рецепторов P2X7	Завершены испытания на безопасность для человека
Боль	GSK1482160	Ингибитор рецепторов P2X7	Испытания на безопасность для человека
	Unnamed compounds (from Evotec AG)	Ингибитор P2X3 и P2X2/3 рецепторов	Тестирование на клетках и животных
Ревматоидный артрит	CE-224,535	Ингибитор рецепторов P2X7	Испытания эффективности на людях
	AZD9056	Ингибитор рецепторов P2X7	Завершены испытания на безопасность для человека
Тромбоз (аберрантное свертывание крови)	Clopidogrel	Ингибитор P2Y12 рецепторов	Одобрено FDA*
	Prasugrel	Ингибитор P2Y12 рецепторов	Одобрено FDA*
	PRT060128	Ингибитор P2Y12 рецепторов	Испытания на эффективность и безопасность для человека
	Ticagrelor	Ингибитор P2Y12 рецепторов	Испытания эффективности на людях

Примечание. * – FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Агентства Министерства здравоохранения и социальных служб США.

Костная ткань: активация АТФ-рецепторов стимулирует процессы восстановления костной ткани и подавляет процессы ее разрушения.

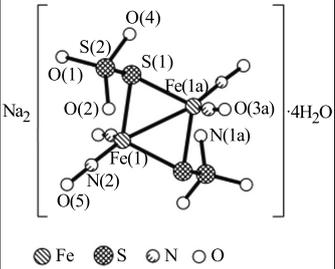
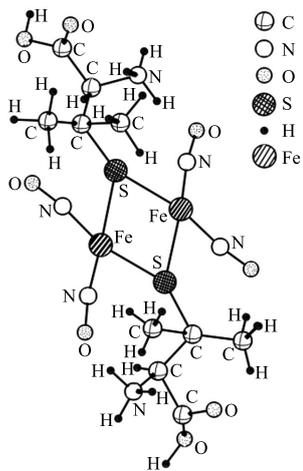
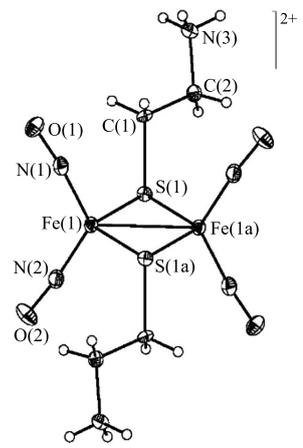
Кожа: активация АТФ-рецепторов способствует заживлению ран, а также, возможно, участвует в нормализации процессов клеточной пролиферации при таких заболеваниях, как псориаз и склеродермия.

Иммунная система: молекулы АТФ, выходящие из клеток при повреждениях тканей, стимулируют клетки иммунной системы к запуску воспаления – защитной реакции организма. Однако слишком сильное и длительное воспаление может привести к нежелательным последствиям, например ревматоидному артриту. АТФ в качестве переносчика информации помогает клеткам иммунной системы уничтожать клетки, инфицированные патогенными бактериями.

Для того чтобы новые сведения о функциях АТФ нашли практическое применение – имеется в виду создание лекарственных препаратов, готовых к употреблению, – придется проделать огромную работу. Но уже сейчас многие научно-исследовательские лаборатории и фармацевтические компании активно занимаются поисками веществ, которые избирательно влияли бы на определенные подтипы рецепторов АТФ или блокировали расщепление АТФ после его высвобождения из клеток (табл. 1).

Идентификация конкретных подтипов рецепторов, ответственных за сигнальные эффекты АТФ в различных тканях, позволила фармацевтическим компаниям начать разработку методов лечения ряда заболеваний.

Таблица 2. Комплексы железа – доноры монооксида азота

Название/ссылка	ТНКЖ [74]	ПЕН [75]	ЦАК [75]
Характеристика	Биядерный анионный нитрозильный комплекс железа с тиосульфатом натрия	Биядерный катионный комплекс с пеницилламином	Биядерный катионный комплекс с цистеамином
Хим. формула	$\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Fe}_2(\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3)_2(\text{NO})_4]\text{SO}_4 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$
Строение РСА			

КОМПЛЕКСЫ ЖЕЛЕЗА – ДОНОРЫ
МОНООКСИДА АЗОТА И ИХ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Железо-регуляторные белки играют ключевую роль в функционировании редокс-гомеостаза. Типичный железо-серный регулон имеет активный центр, состоящий из двух кластеров [2Fe–2S]. Среди большинства структурно и функционально изменчивых кофакторов существуют протеин-связанные [Fe–S]-кластеры. В частности, они являются промежуточными продуктами в реакциях образования и распада природных тиолов. В результате реакции эндогенного NO с активными участками негемовых [nFe–mS]-белков образуются нитрозильные комплексы железа (НКЖ) [53, 54], которые выполняют одну из важнейших функций в организме – хранение и транспорт клеточного NO [55–62]. В свою очередь, NO обладает широким спектром биологического действия и способностью влиять на различные системы организма, активность ферментов, процессы деления и гибели клеток [63–65]. Центральную роль выполняет NO в регуляции сосудистого тонуса и метаболизма миокарда [66].

Недостаток NO приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению тонуса коронарных сосудов; увеличивает агрегационную и адгезивную способность тромбоцитов. При ишемическом и реперфузионном повреждении сердца это способствует прогрессирующему ухудшению кровотока и гибели кардиомиоцитов [67].

Однако зачастую производства внутриклеточного эндогенного NO бывает недостаточно, и требуется его введение извне [68, 69] с целью стимулировать вазодилатацию [70–73]. Разработанные и синтезированные в ФИЦ ПХФ и МХ РАН комплексы железа – доноры NO: ТНКЖ [74] и ПЕН [75] – представлены в табл. 2. На моделях ишемического и реперфузионного повреждения сердца крыс Wistar *in vivo* и *in vitro* они показали высокую вазодилатационную способность [76, 77]. Эффект проявляется в быстром восстановлении коронарного потока и снижении систолического артериального давления. ТНКЖ улучшает восстановление аэробного обмена в миокарде при реперфузии, метаболизм (в этом случае содержание АТФ в 1.7 выше, чем в контроле), функцию сердца после ишемии и уменьшает размер

инфаркта миокарда [68]. Функциональная и метаболическая эффективность ТНКЖ несколько выше, чем ПЕН. В течение всех опытов исследованные комплексы не оказывали аритмогенного действия, способного привести к гибели животных [68].

НКЖ проявляют противоопухолевую и анти-метастатическую активности [77–80], индуцируют апоптоз опухолевых клеток человека различного генеза [81–83]. В зависимости от локальной концентрации *in vivo* NO может по-разному воздействовать на клеточные мишени: продукты его реакций могут стимулировать развитие рака или, наоборот, тормозить рост опухолевых клеток. Показано, что NO изменяет уровень апоптоза опухолевых клеток; активность гена p53 и новообразование сосудов, питающих опухоль [84], подавляет активность ключевого белка репарации Об-метил-гуанин-ДНК-метил-трансферазы млекопитающих [85–87].

Обладая сосудорасширяющими свойствами, НКЖ могут снижать степень гипоксии в опухолях, повышая чувствительность опухолевых клеток к препаратам. Иммуномодулирующая и апоптотическая активность этого класса NO-доноров и снижение содержания глутатиона [88] в опухолевых клетках играют важную роль в повышении эффективности химиотерапии.

Хемосенсибилизирующие и антиметастатические свойства НКЖ, синтезированных в ФИЦ ПХФ и МХ РАН, были исследованы на трех экспериментальных опухолевых моделях *in vivo* (меланома В16, LL-карцинома (обе опухоли образуют метастазы в легких) и АКАТОЛ (опухоль устойчива к действию противоопухолевых цитостатиков). Установлена способность исследованных НКЖ подавлять процесс метастазирования [77]. Механизм антиметастатической активности доноров NO является многофакторным. Одной из мишеней может быть неоангиогенез (новообразование сосудов, питающих опухоль), играющий важную роль в развитии метастазов [89]. Показано также, что NO-доноры этого класса ингибируют транспортную активность Ca^{2+} -АТФазы, нарушая таким образом внутри- и внеклеточный баланс Ca^{2+} и препятствуя агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию сосудов [90–92]. Как известно, эти процессы являются одной из ступеней процесса метастазирования.

Исследования прямой противоопухолевой активности НКЖ *in vitro* и *in vivo* выполнены на четырех линиях опухолевых клеток человека (раке яичника линии SKOV-3, раке молочной железы линии MCF-7, немелкоклеточном раке легкого линии A549 и клетках миелобластного лейкоза линии K562). Комплекс ЦАК (см. табл. 2) продемонстрировал наиболее высокие уровни цитотоксической

активности: K562 = 17 мкМ, SKOV-3 = 43 мкМ, MCF-7 = 20 мкМ, A549 = 90 мкМ. Ингибирование роста опухолевых клеток комплексом ЦАК составило 75–92%. Максимальную чувствительность к ЦАК проявили линии клеток рака молочной железы [68].

Механизм противоопухолевой активности ЦАК *in vitro* исследован методом проточной цитометрии на основании плоидности ДНК. Показано, что ЦАК вызывает увеличение содержания клеток K562 в S-фазе на 16%, уменьшение на 8% в G1-фазе и на 8% в G2/M-фазе клеточного цикла. ЦАК является индуктором апоптоза в клетках миелолейкоза K562 и в клетках рака толстой кишки LS174T, инициирует активность каспаз 3 и 7 K562 [68].

Испытания прямой противоопухолевой активности НКЖ *in vivo* изучали на четырех моделях опухолей мышей: меланоме В-16, эпидермоидной карциноме легкого Льюис, аденокарциноме молочной железы Са-755 и лимфоцитарной лейкемии Р-388. ЦАК оказывал противоопухолевое действие, соответствующее критериям эффективности оригинальных веществ нового класса: на аденокарциноме Са-755 в течение 9 суток торможение роста опухоли = 71–76–63–64% и увеличение продолжительности жизни = 66%; на карциноме легкого Льюис в течение 10 дней торможение роста опухоли = 86–67–61%, увеличение продолжительности жизни = 7% [68].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АТФ С КОМПЛЕКСАМИ ЖЕЛЕЗА – ДОНОРАМИ NO

Молекула АТФ обладает еще одним уникальным свойством – она флуоресцирует. Водный раствор в нейтральных и кислых средах обладает флуоресценцией с квантовым выходом порядка 0.6 [93]. Это свойство было использовано для установления факта взаимодействия АТФ с НКЖ. Показано, что взаимодействие исследованных НКЖ в АТФ происходит мгновенно [94, 95] (рис. 8). В табл. 3 приведены УФ- и ИК-данные продуктов реакции НКЖ и АТФ, подробно описанные в работах [94–99].

Механизм реакции взаимодействия АТФ с НКЖ содержит обязательную стадию – донирование NO комплексом.

Характер лиганда оказывает принципиальное влияние на ход реакции. Так, в случае комплекса с тиосульфатным лигандом – ТНКЖ – в протонных средах претерпевает первичный распад с образованием моноядерных динитрозильных комплексов железа ДНИК_{тио} (схема 1) [77]. Далее ДНИК_{тио} распадаются на мононитрозильные и прочие продукты реакции гидролиза с выделением в раствор монооксида азота NO. Строение

этих интермедиатов подтверждено методом масс-спектрологии [100].

Мононитрозильный интермедиат ДНИК_{тио} реагирует с адениновой частью нуклеотида АТФ. Атом железа координирует с атомом N7 аденинового гетероцикла, а атом серы – с азотом терминальной NH₂ группы АТФ. Получается устойчивое шестичленное кольцо с образованием продукта реакции [94, 97], как показано на схеме 2. Здесь и далее R = P₃O₁₀H₄ – остаток трифосфорной кислоты.

Эта реакция быстрая, именно она приводит к тушению флуоресценции АТФ; далее, как от молекул комплексов [АТФ–ДНИК_{тио}], так и от самого ДНИК_{тио} происходит отщепление молекул NO [100]. Группа SO₃ способна отсоединиться от продукта реакции. Причиной может быть длинная связь S–S в тиосульфате, а именно 2.01 Å по сравнению с длиной связи S–O, равной 1.47 Å. В результате образуется комплекс [АТФ–Fe²⁺S] (3), содержащий ион Fe²⁺ в октаэдрической координации.

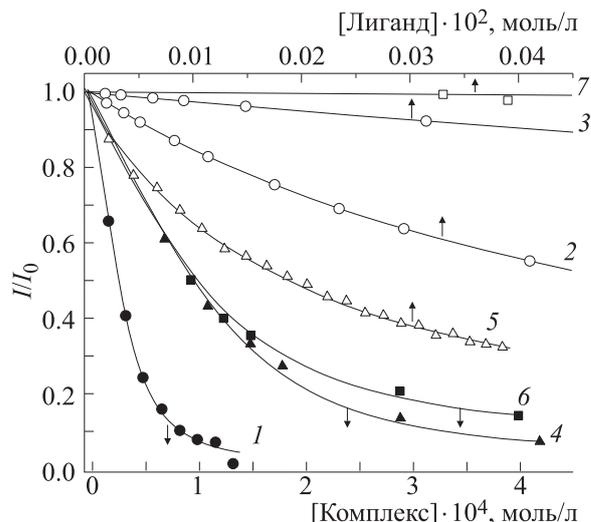


Рис. 8. Изменение интенсивности флуоресценции АТФ от концентрации химического реагента: 1 – комплекс ТНКЖ, 2 – FeSO₄, 3 – Na₂S₂O₃, 4 – комплекс ЦАК, 5 – цистеамин (лиганд), 6 – комплекс ПЕН, 7 – пеницилламин (лиганд); λ_{возб} = 290 нм, λ_{эм} = 388 нм; концентрация АТФ = 1.007·10⁻⁴ М; точки – экспериментальные значения, сплошная линия – расчет.

Таблица 3. Спектроскопические характеристики продуктов реакции между АТФ и комплексами железа – донорами монооксида азота

Продукт/ссылка	[ТНКЖ + АТФ] [94, 96, 97]	[ПЕН + АТФ] [95]	[ЦАК + АТФ] [98]
УФ	λ = 260 нм	λ = 264 нм	λ = 263 нм
ИК	с. п.п. 1630, 1553, 1296 см ⁻¹ – ν(втор. амины); п.п. 598, 395, 277, 245 см ⁻¹ – Fe в цикле; п.п. 377 и 263 см ⁻¹ – ν(Fe–N); п.п. 277, 245, 28 см ⁻¹ – ν(Fe–S)	п.п. 1062 см ⁻¹ – ν(P–O), ν(P–O–P); п.п. 720 см ⁻¹ – ν(Fe–S); п.п. 351 см ⁻¹ – δ(Fe–S); ш. 229 см ⁻¹ – ν(Fe–N)+δ(Fe–S)	с. п.п. 1094 см ⁻¹ – ν(P–O), ν(P–O–P); п.п. 725 см ⁻¹ – ν(Fe–S); п.п. 355 см ⁻¹ – δ(Fe–S); сл. 425 см ⁻¹ – ν(Fe–N); ш. п.п. 293 см ⁻¹ и 237 см ⁻¹ – δ(Fe–N) + δ(Fe–S)
Масс-спектр		[M ^{-•}] m/z = 594 – [C ₁₀ H ₁₅ FeN ₅ O ₁₃ P ₃ S]–	[M ^{+•}] m/z = 569 – [Fe–S–P ₃ N ₅ C ₁₀ H ₆ O ₁₂] ⁺ = [Fe–S–C ₁₀ H ₆ N ₅ O ₁₂ P ₃] ⁺ [M ^{+•}] m/z = 491 – [Fe–S–P ₂ N ₅ C ₁₀ H ₇ O ₉] ⁺
Строение			

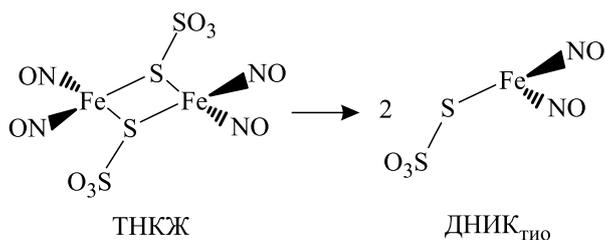


Схема 1. Распад ТНКЖ с образованием ДНИК_{тио}.

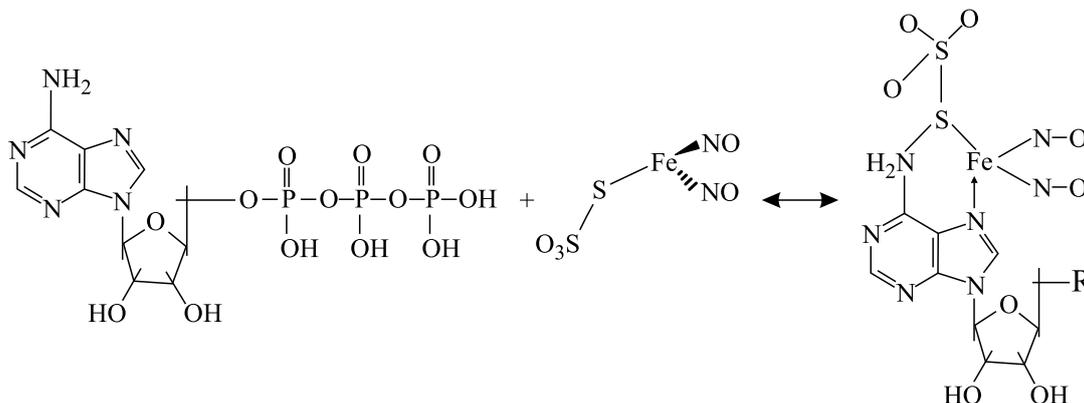


Схема 2. Реакция ДНИК_{тио} с адениновой частью АТФ.

Образование продукта реакции – комплекса [АТФ–Fe³⁺S] (см. табл. 3), в котором железо находится в степени окисления Fe³⁺, может быть связано с тем, что вода растворителя входит в координационную сферу железа. Это меняет координационное окружение металла. Такой тип ко-

ординации характерен для биологических систем, порфиринов и гемоглобина.

Можно предположить такую схему реакции, в которой с ДНИК_{тио} взаимодействуют сразу две молекулы АТФ [96, 97]. Однако, как видно из схемы 3, такой вариант сопряжен со значительными стерическими препятствиями.

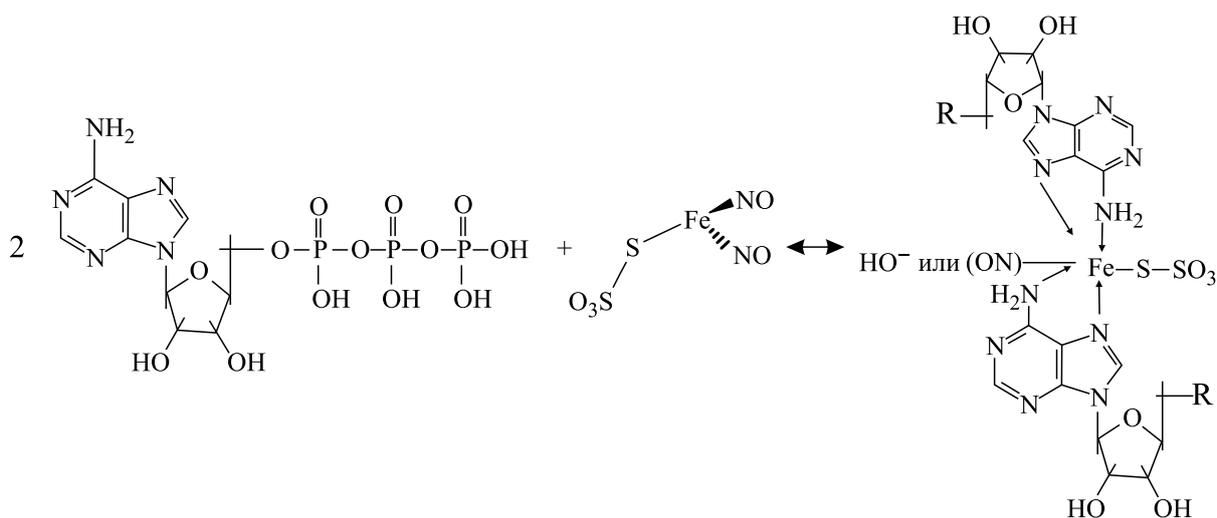


Схема 3. Гипотетическая реакция ДНИК_{тио} с двумя молекулами АТФ.

Остаток трифосфорной кислоты (R) не принимает участия в реакции в НКЖ, так как в рас-

творе АТФ связан в димеры за счет водородных связей (схема 4), что, бесспорно, отражается в

ИК-спектрах как исходного АТФ, так и продукта реакции [95, 97, 98]. Кроме того, необходимо помнить, что время жизни АТФ в организме – не-

сколько секунд, после чего она гидролизуется с отделением третьего фосфорного остатка, образованием АДФ и выделением 60 ккал энергии [5].

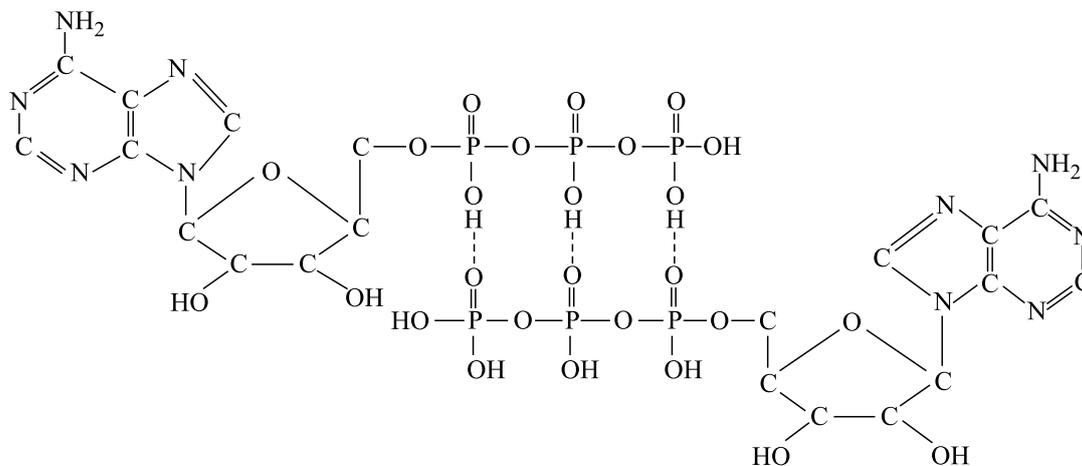


Схема 4. Образование димеров АТФ в растворе за счет водородных связей.

Комплексы ПЕН и ЦАК первичного распада [2Fe–2S]-кластера не претерпевают [95, 98]. Схема реакции между АТФ и НКЖ с цистеаминовыми лигандами (комплекс ЦАК) показана на рис. 9, а с пеницилламиновыми лигандами (комплекс ПЕН) – на рис. 10 [98].

Комплекс во времени донирует NO. На освобождающееся место каждый атом железа координирует одну молекулу АТФ, т.е. 2 молекулы АТФ на одну молекулу ЦАК или ПЕН (рис. 9 и 10). Два параметра – изменившаяся величина рН реакционного раствора и мощное перемещение электронной плотности с комплекса на АТФ – приводят к тому, что такое неустойчивое координационное соединение диссоциирует на две симметричные моножелезные части.

Если диссоциация центрального [2Fe–2S]-кластера в комплексах ЦАК и/или ПЕН происходит до того, как комплекс потеряет одну или обе группы NO, реакция между НКЖ и АТФ протекает согласно схеме 5.

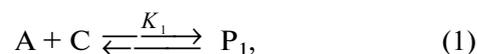
Однако, при всех различиях исходных комплексов и вариантах пути прохождения реакции, конечный продукт реакции, синтезируемый в водном растворе, имеет железо в степени окисления Fe³⁺ благодаря координационной воде растворителя. Строение продукта реакции приведено на схеме 5 [94, 96].

КИНЕТИКА РЕАКЦИИ МЕЖДУ АТФ И НИТРОЗИЛЬНЫМИ КОМПЛЕКСАМИ ЖЕЛЕЗА

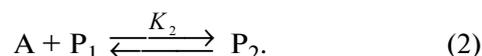
Достижения современной биологии огромны. Установлены сложнейшие механизмы взаимо-

действия и регулирования в живом организме. Однако качественные знания, сколь значимыми они бы ни были, недостаточны для всестороннего понимания сложных химических превращений в биологических процессах. Химическая кинетика является одним из основных элементов, позволяющих определить особенности конкретного механизма реакции и закономерности развития химического процесса в целом [101].

Количественные параметры взаимодействия биологического макроэргического соединения АТФ с донорами NO – НКЖ с различными лигандами – установлены [95, 96, 99] на основании исследования тушения флуоресценции АТФ (рис. 11). Показано, что зависимость интенсивности флуоресценции АТФ от концентрации НКЖ описывается уравнением (1):



где А – АТФ, С – продукт депротонирования катионов комплексов, P₁ – продукт реакции, K₁ – константа равновесия (константа комплексообразования). Однако численное исследование показало, что уравнение (1) не может удовлетворительно описать экспериментальные данные. В связи с этим уравнение (1) было дополнено реакцией (2):



Уравнение (2) введено в рассмотрение, исходя из предположения, что в конечном итоге к одной молекуле НКЖ может присоединиться две молекулы АТФ [97].

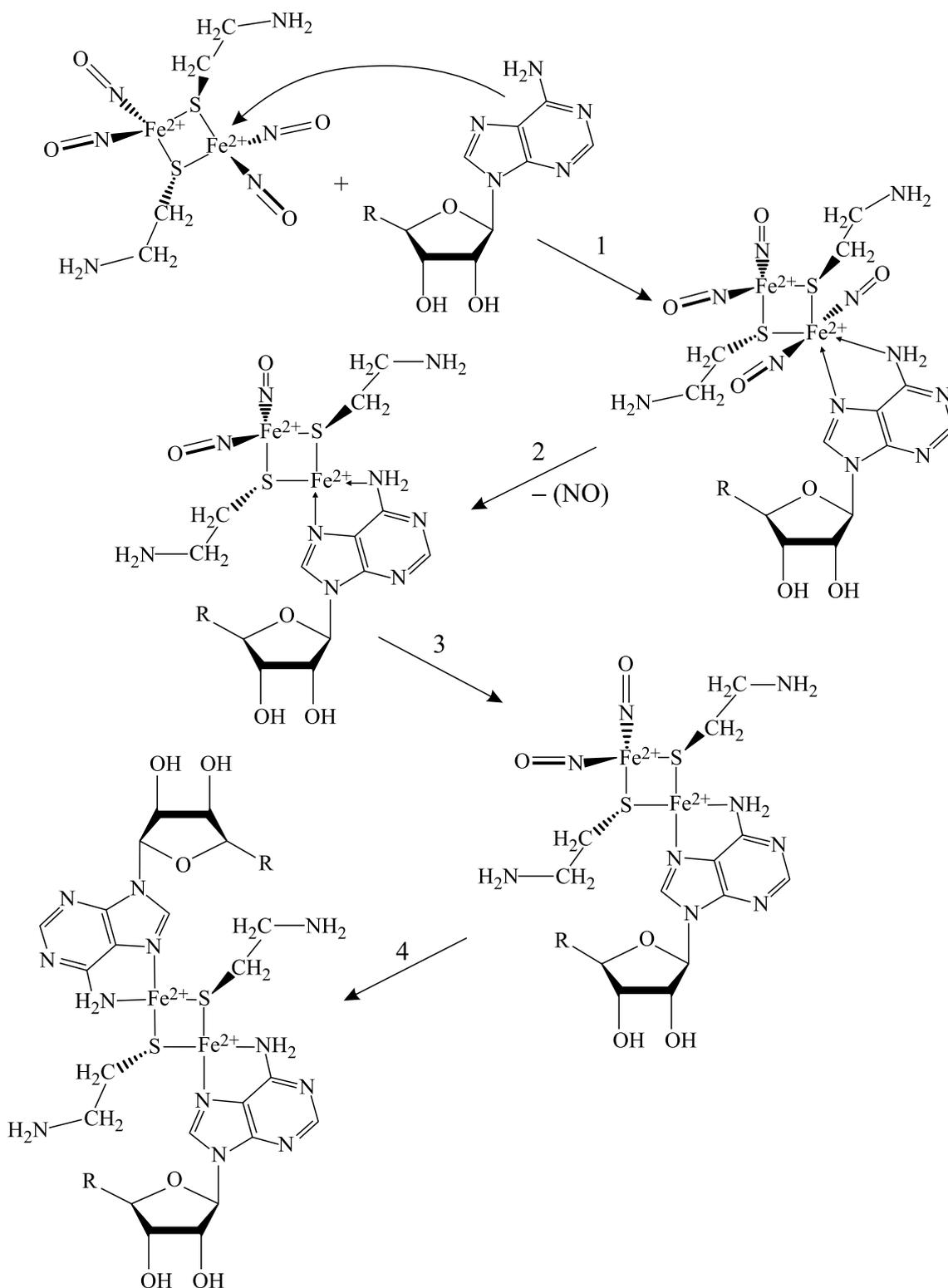


Рис. 9. Предполагаемая схема взаимодействия АТФ с комплексом ЦАК.

Константа комплексообразования $K_1 = (9.2 \pm \pm 0.7) \cdot 10^4$ моль⁻¹·л [94]. На рис. 11 представлены

экспериментальные зависимости интенсивности флуоресценции АТФ от времени при разных кон-

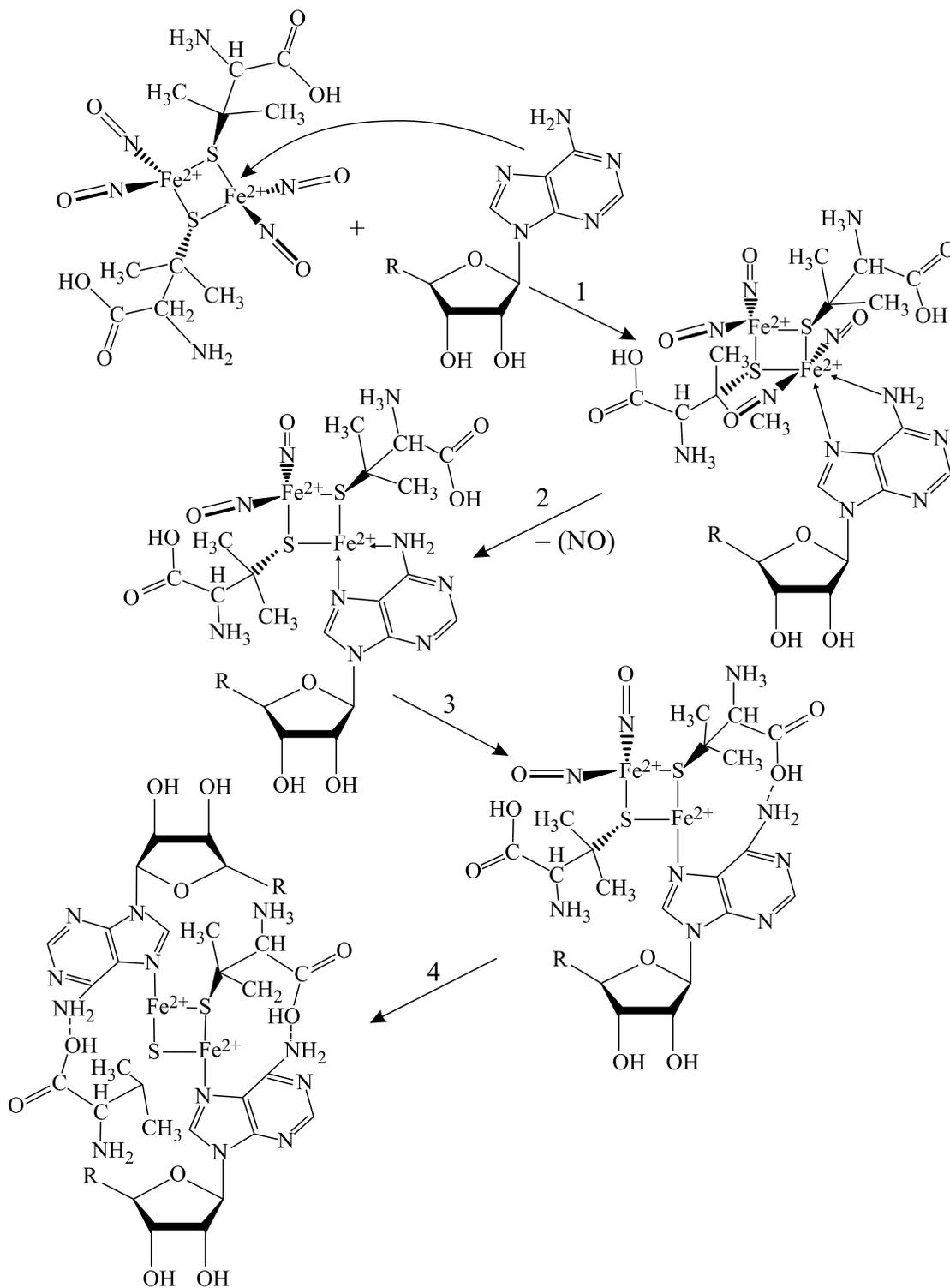


Рис. 10. Предполагаемая схема взаимодействия АТФ с комплексом ПЕН.

центрациях ТНКЖ. Качественное поведение кинетических кривых в присутствии ТНКЖ такое же, как в присутствии комплексов ПЕН и ЦАК. Эти данные были формально обработаны, исходя

из кинетической модели [99]. В результате были получены значения кинетических параметров, удовлетворительно описывающие кинетические кривые интенсивности флуоресценции АТФ при

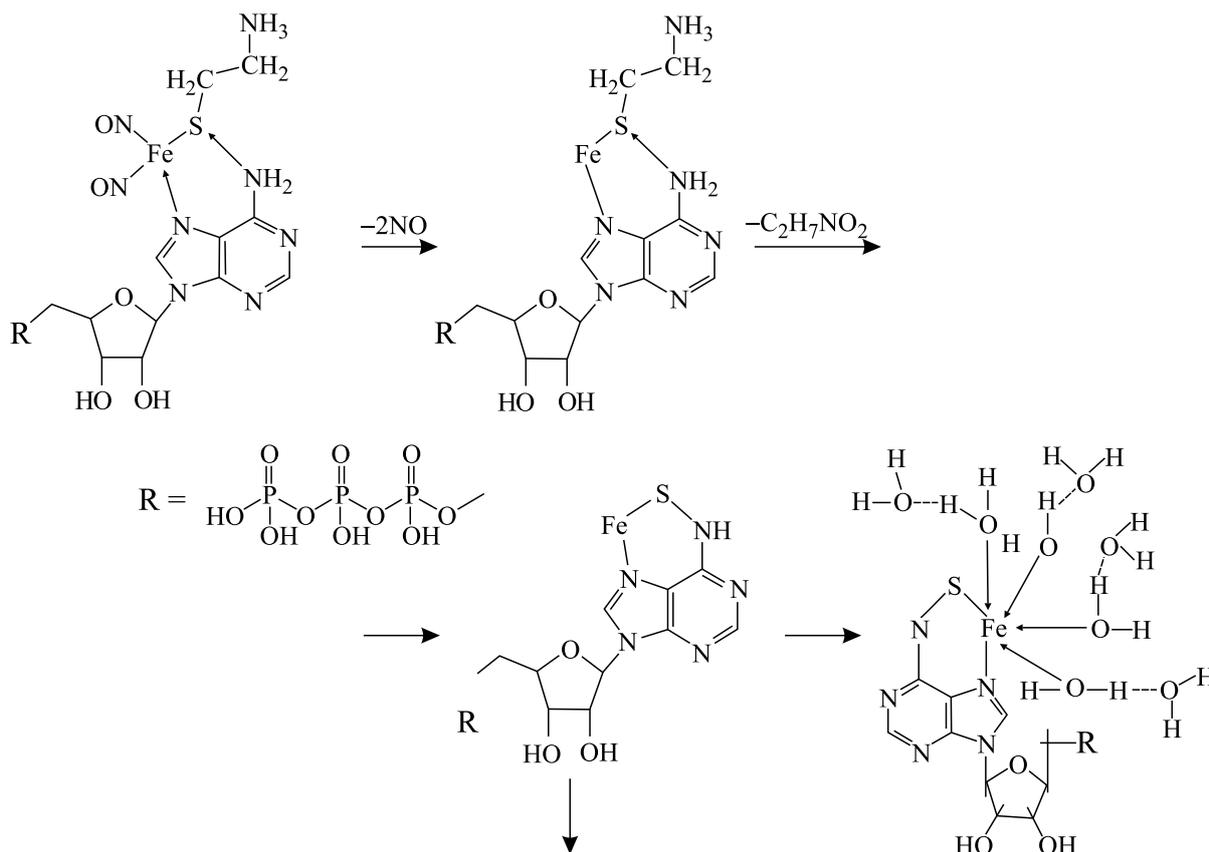


Схема 5. Реакция между НКЖ и АТФ.

разных концентрациях комплекса ТНКЖ [99] (рис. 11).

Анализ количественных параметров реакции АТФ с комплексами ТНКЖ, ЦАК и ПЕН показывает, что наибольшей константой K_1 характеризуется комплекс ТНКЖ [95, 99]. Его анион тетранитрозильного биядерного железного кластера в водном растворе распадается на моноядерные высокореакционные железосодержащие интермедиаты, способные легко связываться с субстратом (в нашем случае – с АТФ). Прочность его связывания с АТФ существенно больше, чем у комплексов ПЕН ($K_1 = (1.0 \pm 0.2) \cdot 10^4$ моль⁻¹·л) и ЦАК ($K_1 = (4.2 \pm 0.8) \cdot 10^4$ моль⁻¹·л). Комплексы ЦАК и ПЕН принадлежат к другому семейству – катионных тетранитрозильных комплексов железа, которые в водных растворах депротонируются, сохраняя биядерную структуру центрального кластера. Однако прочность их связи с АТФ на порядок больше, чем у сульфата железа; на два порядка, чем у тиосульфата натрия и на четыре порядка, чем у исходных лигандов – цистеина и пеницилламина. Такая закономерность дает основания предполагать, что связывание комплексов с АТФ происходит посредством металла. От-

сутствие металла, а значит и возможности образовывать комплексное соединение, в органических соединениях – цистеине и пеницилламине – является причиной низких значений констант связывания соединений «АТФ–лиганд» (схемы 6 и 7). При этом значение K_1 у цистеина в три раза выше, чем у пеницилламина, что связано с различием химического строения этих лигандов [95].

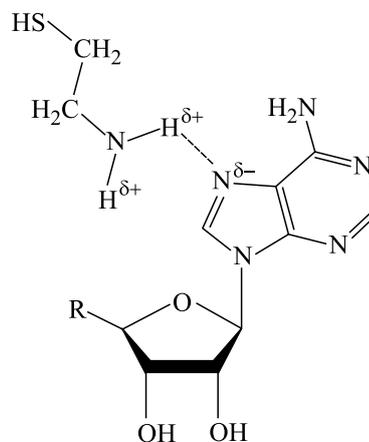


Схема 6. Взаимодействие АТФ и цистеина.

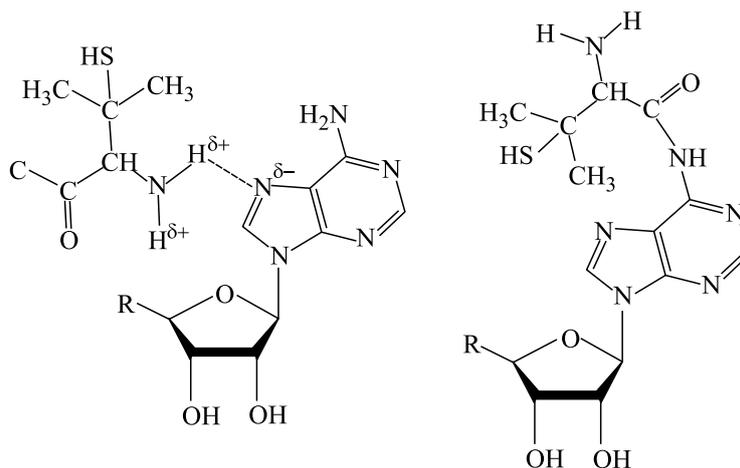


Схема 7. Взаимодействие АТФ и пеницилламина.

На всех стадиях процесса сохраняется соотношение реакционной способности комплексов: ЦАК ≤ ПЕН << ТНКЖ.

Молекула АТФ выполняет функции нейромедиатора, используя семейство «пуриnergических нервных клеток» и два подтипа рецепторов: P2X и P2Y.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекула АТФ выполняет центральную роль в энергетическом обмене, аккумулируя и выделяя энергию. Энергия АТФ обеспечивает протекание всех видов реакций и все виды работ в организме.

Как сигнальная молекула, АТФ участвует в формировании зрительной системы эмбриона и развитии внутреннего уха; в опосредовании болевых и вкусовых ощущений. При сердечно-сосудистых заболеваниях высвобождение АТФ в межклеточную среду служит сигналом для организма

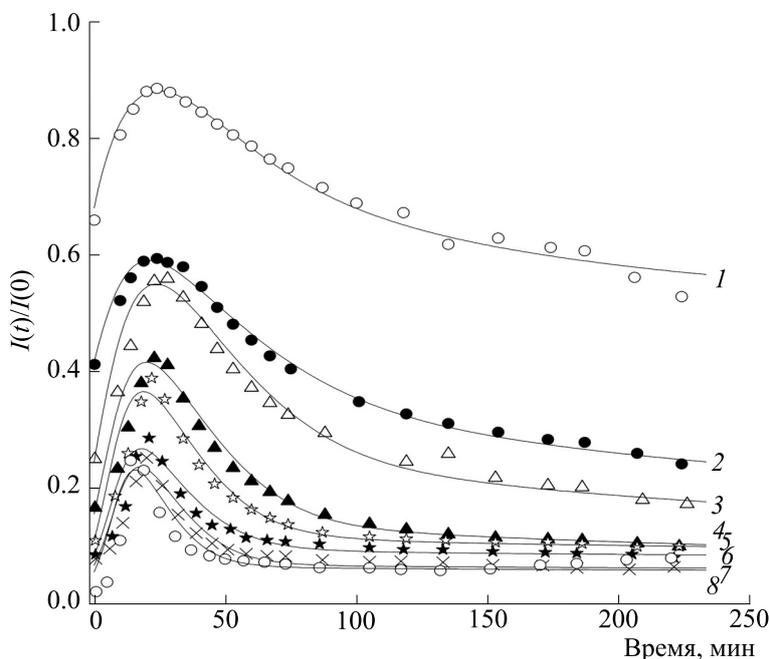


Рис. 11. Кинетические кривые флуоресценции АТФ, изменяющиеся при различных начальных концентрациях комплекса ТНКЖ. Точки – эксперимент, линии – расчет по найденным значениям констант скорости реакции. Условия: буфер 0.025 моль/л Трис-НСl, рН 6.8; начальная концентрация АТФ $0.90 \cdot 10^{-4}$ моль/л; начальные концентрации комплекса в клетках, моль/л: $0.17 \cdot 10^{-4}$ (кривая 1), $0.34 \cdot 10^{-4}$ (кривая 2), $0.51 \cdot 10^{-4}$ (кривая 3), $0.68 \cdot 10^{-4}$ (кривая 4), $0.84 \cdot 10^{-4}$ (кривая 5), $1.01 \cdot 10^{-4}$ (кривая 6), $1.18 \cdot 10^{-4}$ (кривая 7) и $1.34 \cdot 10^{-4}$ (кривая 8).

к включению механизмов репарации. В кишечнике АТФ связывается с P2X- и P2Y-рецепторами стенок и участвует в регуляции их ритмичных сокращений и усиления секреции пищеварительных ферментов.

Тот факт, что АТФ участвует в поддержании нормальной работы множества органов и тканей, предполагает возможность его применения для лечения целого ряда расстройств: болезней почек, костей, мочевого пузыря, кожи, неврологических и психических патологий.

В клетках ишемизированного миокарда наблюдается быстрое снижение содержания АТФ и активация гликолиза. Снижение продукции АТФ приводит к потере целостности мембраны с оттоком калия и притоком натрия и кальция. Избыточный кальций повреждает митохондрии (угнетая продукцию АТФ), увеличивает выработку NO (что приводит к образованию свободных радикалов) и при определенных обстоятельствах активирует протеазы, что способствует дальнейшему повреждению клеток. Поддержание уровня АТФ в клетках ишемизированного миокарда осуществляется макроэргическими препаратами: рибоксин и АТФ. Однако их применение имеет свои недостатки. Наиболее эффективными способами могут служить увеличение поступления глюкозы в клетку и стимулирование работы пируватдегидрогеназного комплекса.

Причиной патологий сердца, в том числе в работе миокарда, может являться окислительный стресс. Поддержание «редокс-статуса» обеспечивается за счет постоянного притока энергии в форме АТФ, генерируемой в процессе клеточного гликолиза, в том числе в эритроцитах крови. Сбой в процессе гликолиза в клетках эритроцитов вызывает окислительный стресс и активацию гипоксии, повреждение ДНК и окисление липидов, активирует передачу сигнала через гипоксию-индуцируемый фактор-1 α . Эти клеточные ответы могут быть ответственны за апоптоз, вызванный уменьшением гликолиза.

В функционировании редокс-гомеостаза ключевую роль играют железо-регуляторные белки с активным центром из [2Fe–2S]-кластера. Нитрозильные комплексы железа выполняют функции хранения и транспорта клеточного NO в организме. Их синтетические аналоги являются потенциальными лекарственными препаратами.

Взаимодействие с АТФ исследованных потенциальных лекарственных препаратов ТНКЖ, ЦАК и ПЕН происходит мгновенно. Константы связывания (K_1) составляют соответственно: ТНКЖ – $K_1 = (9.2 \pm 0.7) \cdot 10^4$ моль⁻¹·л, ЦАК – $K_1 = (4.2 \pm 0.8) \cdot 10^4$ моль⁻¹·л, ПЕН – $K_1 = (1.0 \pm 0.2) \cdot 10^4$ моль⁻¹·л. На всех стадиях процесса сохраняется соотношение реакционной

способности комплексов: ЦАК \leq ПЕН \ll ТНКЖ. НКЖ – доноры NO – в процессе реакции с АТФ полностью теряют все группы NO. Взаимодействие происходит с адениновой частью молекулы за счет атома N7 и терминальной NH₂ группы. Образуется комплексное соединение, в котором железо имеет степень окисления Fe³⁺ за счет координационных атомов воды растворителя.

Взаимодействие доноров NO тетранитрозильных комплексов железа – потенциальных лекарственных препаратов – с гликолитическим макроэргом АТФ и/или нейромедиатором АТФ вносит значительный вклад в проявляемые ими терапевтические эффекты, прежде всего – противоопухолевой и кардиопротекторный.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Аналитического центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра Проблем химической физики и медицинской химии РАН и Научного центра в Черноголовке РАН за возможность проведения измерений на соответствующем оборудовании.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в соответствии с темой № FFSG-2024-0012 Государственного задания (№ государственной регистрации 124020500019-2).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lohmann K. Über die Pyrophosphatfraktion im Muskel. *Naturwissenschaften*, **17** (31), 624–625 (1929). DOI: 10.1007/BF01506215
2. Lipmann F. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. Eds. by F. F. Nord and C. H. Werkman (Interscience Publishers Inc., N.-Y., 1941), p. 99. DOI: 10.1002/9780470122464.ch4
3. Pinna S., Kunz C., Halpern A., Harrison S. A., Jordan S. F., Ward J., Werner F., and Lane N. A prebiotic basis for ATP as the universal energy currency. *PLoS Biol.*, **20** (10), e3001437 (2022). DOI: 10.1371/journal.pbio.3001437

4. Северин Е. С. и Николаев А. Я. *Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами* (ГЭОТАР-МЕД, М., 2001).
5. Ленинджер А. *Биохимия: Молекулярные основы структуры и функций клетки* (Мир, М., 1974).
6. Khakh B. S. and Burnstock G. The double life of ATP. *Sci. Am.*, **301** (6), 84–92 (2009). DOI: 10.1038/scientificamerican1209-84
7. Burnstock G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. *Pharmacol. Rev.*, **58** (1), 58–86 (2006). DOI: 10.1124/pr.58.1.5
8. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol. Rev.*, **87** (2), 659–797 (2007). DOI: 10.1152/physrev.00043.2006
9. Khakh B. S. Molecular physiology of P2X receptors and ATP signalling at synapses. *Nature Rev. Neurosci.*, **2** (3), 165–174 (2001). DOI: 10.1038/35058521
10. Tang Z., Ye W., Chen H., Kuang X., Guo J., Xiang M., Peng C., Chen X., and Liu H. Role of purines in regulation of metabolic reprogramming. *Purin. Signal.*, **15** (4), 423–438 (2019). DOI: 10.1007/s11302-019-09676-z
11. Holton P. The liberation of adenosine triphosphate on antidromic stimulation of sensory nerves. *J. Physiol.*, **145** (3), 494–504 (1959). DOI: 10.1113/jphysiol.1959.sp006157
12. Díaz-Muñoz M., Campos-Contreras A., Juárez-Mercado P., Velázquez-Miranda E. and Vázquez-Cuevas F. G. *Adenosine Triphosphate in Health and Disease*. Eds. by G. Mozsik and T. Brzozowski (IntechOpen, Croatia, 2018). DOI: 10.5772/intechopen.80756
13. Burnstock G. Purinergic signalling: from discovery to current developments. *Experimental Physiology*, **99** (1), 16–34 (2014). DOI: 10.1113/expphysiol.2013.071951
14. Бабич Н. О., Антоняк Г. Л. и Тымочко М. Ф. Влияние тироксина на активность некоторых ферментов энергетического обмена в миелиодных клетках костного мозга и нейтрофилах крови поросят. *Вопр. мед. химии*, **46** (2), 162–167 (2000).
15. Kato F., Shigetomi E., Yamazaki K., Tsuji N., and Takano K. A dual-role played by extracellular ATP in frequency-filtering of the nucleus tractus solitarius network. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **551**, 151–156 (2004). DOI: 10.1007/0-387-27023-x_23
16. Dale N. A dual-role played by extracellular ATP in frequency-filtering of the nucleus tractus solitarius network. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **586** (10), 2429–2436 (2008). DOI: 10.1113/jphysiol.2008.152207
17. Kinnamon S. and Finger T. A dual-role played by extracellular ATP in frequency-filtering of the nucleus tractus solitarius network. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **275**, 91–107 (2022). DOI: 10.1007/164_2021_518
18. Larson E. D., Vandenbeuch A., Voigt A., Meyerhof W., Kinnamon S. C., and Finger T. E. The role of 5-HT₃ receptors in signaling from taste buds to nerves. *J. Neurosci.*, **35** (48), 15984–15995 (2015). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1868-15.2015
19. Roper S. D. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflügers Arch.: Eur. J. Physiol.*, **454** (5), 759–776 (2007). DOI: 10.1007/s00424-007-0247-x
20. Fields R. D. New culprits in chronic pain. *Sci. Am.*, **301** (5), 50–57 (2009). DOI: 10.1038/scientificamerican1109-50
21. Galligan J. J. and Akbarali H. I. Molecular physiology of enteric opioid receptors. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.*, **2** (1), 17–21 (2014). DOI: 10.1038/ajgsup.2014.5
22. Galligan J. J., LePard K. J., Schneider D. A., and Zhou X. Multiple mechanisms of fast excitatory synaptic transmission in the enteric nervous system. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **81** (1–3), 97–103 (2000). DOI: 10.1016/s0165-1838(00)00130-2
23. Rapoport E. J. Treatment of human tumor cells with ADP or ATP yields arrest of growth in the S phase of the cell cycle. *J. Cell. Physiol.*, **114** (3), 257–262 (1983). DOI: 10.1002/jcp.1041140305
24. Maximchik P., Abdrakhmanov A., Inozemtseva E., Tyurin-Kuzmin P. A., Zhivotovsky B., and Gogvadze V. 2-Deoxy-D-glucose has distinct and cell line-specific effects on the survival of different cancer cells upon antitumor drug treatment. *FEBS J.*, **285** (24), 4590–4601 (2018). DOI: 10.1111/febs.14687
25. Максимчик П. В., Куликов А. В., Животовский Б. Д. и Гогвадзе В. Г. Клеточная энергетика как мишень для уничтожения опухолевых клеток. *Биохимия*, **81** (2), 147–163 (2016). DOI: 10.1134/S0006297916020012
26. Бокерия Л. А. и Чичерин И. Н. *Природа и клиническое значение «Новых ишемических синдромов»* (НЦССХА. Н. Бакулева РАМН, М., 2007).
27. Белов А. Н. и Князькова И. И. Перспективы фармакологической коррекции гипоксии в кардиологии и неврологии. *Liki Ukraini Plyus (Faces of the Ukraine Plus)*, № 3, 4–11 (2009).
28. Erickson R. R., Yu-Drent P., and Holtzman J. The kinetics of ethylmorphine N-demethylation in isolated hepatocytes: the effect of drug transport and oxygen concentration. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **220** (1), 35–38 (1982).
29. Weiss J. N., Lamp S. T., and Shine K. I. Cellular K⁺ loss and anion efflux during myocardial ischemia and metabolic inhibition. *Am. J. Physiol.*, **256**, 1165–1175 (1989). DOI: 10.1152/ajpheart.1989.256.4.H1165
30. Тодоров И. Н. Митохондрии: окислительный стресс и мутации митохондриальной ДНК в развитии патологий, процессе старения и апоптозе. *Рос. хим. журн.*, **LI** (1), 93–106 (2007).
31. Шилов А. М. *Инфаркт миокарда: патофизиологические и клинические аспекты* (МИКЛОШ, М., 2009).
32. Грацианский Н. А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. *Кардиология*, **36** (11), 4–16 (1996).

33. Chen L., Haught W. H., Yang B., Saldeen T. G., Parathasarathy S., and Mehta J. L. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J. Am. College Cardiol.*, **30** (2), 569–575 (1997). DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00158-7
34. Шилов А. М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца. *Росс. мед. журн.*, **9**, 686–693 (2007).
35. Чазов Е. И. *Болезни сердца и сосудов* (Медицина, М., 1992).
36. Schlesinger S. A. *Остановка сердца* (Справочник MSD, 2023). <https://www.msmanuals.com/ru-ru/professional>.
37. Okubo M., Komukai S., Callaway C. W., and Izawa J. Association of timing of epinephrine administration with outcomes in adults with out-of-hospital cardiac arrest. *J. Am. Med. Assoc.*, **4** (8), e2120176 (2021). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20176
38. Perkins G. D., Ji C., Deakin C. D., Quinn T., Nolan J. P., Scomparin C., Regan S., Long J., Slowther A., Pocock H., Black J. J. M., Moore F., Fothergill R. T., Rees N., O'Shea L., Docherty M., Gunson I., Han K., Charlton K., Finn J., Petrou S., Stallard N., Gates S., and Lall R. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *New Engl. J. Med.*, **379** (8), 711–721 (2018). DOI: 10.1056/NEJMoa1806842
39. Torbati S. S., Schlesinger S. A., and Niku D. Acute respiratory failure during routine blood transfusion: a case report and review of the literature. *J. Emergency Med.*, **46** (3), 341–344 (2014). DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.08.101
40. Обрезан А. Г. и Раймуев К. В. Хроническая сердечная недостаточность: состояние на современном этапе. *Вестн. Санкт-Петербургской мед. академии последипломного образования*, **1** (1), 5–17 (2009).
41. Полонецкий Л. З., Полонецкий И. Л. и Латышев С. И. Метаболическая терапия ишемической болезни сердца: от неспецифической активации метаболизма к миокардиальной цитопroteкции. *Мед. панорама*, № 6, 12–17 (2002).
42. Кузник Б. И., Линькова Н. С. и Ивко О. М. Оксидативный стресс, старение и короткие пептиды. *Успехи физиол. наук*, **52** (2), 13–20 (2021). DOI: 10.31857/S0301179821020041
43. Яшин Я. И., Рыжнев В. Ю., Яшин А. Я. и Черноусова Н. И. *Природные антиоксиданты. Содержание в пищевых продуктах и влияние их на здоровье и старение человека* (Транслит, М., 2009).
44. Чумаков П. М. Роль гена p 53 в программированной клеточной гибели. *Изв. РАН. Сер. биол.*, **25** (2), 151–156 (1998).
45. Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф. и Труфакин В. А. *Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты* (Слово, М., 2006).
46. Kobayashi C. I. and Suda T. Regulation of reactive oxygen species in stem cells and cancer stem cells. *J. Cell. Physiol.*, **227** (2), 421–430 (2012). DOI: 10.1002/jcp.22764
47. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В. и Бизенкова М. Н. Метаболические особенности эритроцитов. *Успехи современного естествознания*, № 1–2, 331–332 (2015).
48. Aisakia K., Aizawab S., Fujiic H., Kannoa J. and Kannoc H. Glycolytic inhibition by mutation of pyruvate kinase gene increases oxidative stress and causes apoptosis of a pyruvate kinase deficient cell line. *Exp. Hematol.*, **35** (8), 1190–1200 (2007). DOI: 10.1016/j.exphem.2007.05.005
49. Гильмиярова Ф. Н., Колотьева Н. А., Рыскина Е. А., Радомская В. М., Гусьякова О. А., Потехина В. И. и Горбачёва И. В. Структурно-регуляторный потенциал лактата. *Совр. проблемы науки и образования*, № 2, 79–84 (2016).
50. Chamon J. S. F., Fagundes-Netto F. S., Gonzaga R. M., Gomes P. S., Volpe C. M. O., and Nogueira-Machado J. A. Absence of pyruvate antioxidant effect on granulocytes stimulated toll-like receptors. *Free Radic. Antioxidants*, **3**, S11–S15 (2013). DOI: 10.1016/j.fra.2013.10.005
51. Liu R., Wang S. M., Liu X. Q., Guo S. J., Wang H. B., Hu S., Zhou F. Q., and Sheng Z. Y. Pyruvate alleviates lipid peroxidation and multiple-organ dysfunction in rats with hemorrhagic shock. *Am. J. Emergency Med.*, **34** (3), 525530 (2016). DOI: 10.1016/j.ajem.2015.12.040
52. Hegde K. R., Kovtun S., and Varma D. S. Inhibition of glycolysis in the retina by oxidative stress: prevention by pyruvate. *Mol. Cell. Biochem.*, **343** (1–2), 101–105 (2010). DOI: 10.1007/s11010-010-0503-9
53. Lo Bello M., Nuccetelli M., Caccuri A. M. Stella L., Parker M. W., Rossjohn J., McKinstry W. J., Mozzi A. F., Federici G., Polizio F., Pedersen J. Z., and Ricci G. Human glutathione transferase P1-1 and nitric oxide carriers; a new role for an old enzyme. *J. Biol. Chem.*, **276** (45), 42138–42145 (2001). DOI: 10.1074/jbc.M102344200
54. Turella P., Pedersen J. Z., Caccuri A. M. De Maria F., Mastroberardino P., Lo Bello M., Federici G., and Ricci G. Glutathione transferase superfamily behaves like storage proteins for dinitrosyl-diglutathionyl-iron complex in heterogeneous systems. *J. Biol. Chem.*, **278** (43), 42294–42299 (2003). DOI: 10.1074/jbc.M305569200
55. Ueno T., Suzuki Y., Fujii S., Vanin A. F., and Yoshimura T. *In vivo* nitric oxide transfer of a physiological NO carrier, dinitrosyl dithiolato iron complex, to target complex. *Biochem. Pharmacol.*, **63** (3), 485–493 (2002). DOI: 10.1016/s0006-2952(01)00869-3
56. Butler A. R. and Megson I. L. Non-heme iron nitrosyls in biology. *Chem. Rev.*, **102** (4), 1155–1166 (2002). DOI: 10.1021/cr000076d
57. Lancaster J. R. Protein cysteine thiol nitrosation: maker or marker of reactive nitrogen species-induced nonerythroid cellular signaling? *Nitric Oxide*, **19** (2), 68–72 (2008). DOI: 10.1016/j.niox.2008.04.028

58. Mascharak P. K. Structural and functional models of nitrile hydratase. *Coordinat. Chem. Rev.*, **225** (1–2), 201–214 (2002). DOI: 10.1016/S0010-8545(01)00413-1
59. Li Q., Li Ch., Mahtani H. K., Du J., Patel A. R., and Lancaster J. R. Jr. Nitrosothiol formation and protection against Fenton chemistry by nitric oxide-induced dinitrosyliron complex formation from anoxia-initiated cellular chelatable iron increase. *J. Biol. Chem.*, **289** (29), 19917–19927 (2014). DOI: 10.1074/jbc.M114.569764
60. Lewandowska H., Kalinowska M., Brzóska K., Wójciuk K., Wójciuk G., and Kruszewski M. Nitrosyl iron complexes—synthesis, structure and biology. *Dalton Trans.*, **40** (33), 8273–8289 (2011). DOI: 10.1039/c0dt01244k
61. Elliott R. L. and Head J. F. Cancer: Tumor from metabolism, mitochondrial dysfunction and tumor immuno-suppression: a tight partnership – was Warburg correct? *J. Cancer Therapy*, **3** (4), 278–311 (2012). DOI: 10.4236/jct.2012.34039
62. Емельянова Н. С., Гуцев Л. Г., Покидова О. В., Шестаков А. Ф., Санина Н. А. и Алдошин С. М. Реакции превращения лиганда NO в катионном нитрозильном комплексе железа $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]^+$ в аэробном водном растворе: квантово-химическое моделирование и кинетические аспекты. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **73** (4), 787–797 (2024). DOI: 10.1007/s11172-024-4192-z
63. Tozer G. M. and Everett S. A. Nitric oxide in tumour biology and cancer therapy. Part 1: Physiological aspects. *Clin. Oncol.: J. Roy. College Radiol.*, **9** (5), 282–293 (1997). DOI: 10.1016/s0936-6555(05)80061-5
64. Mocellin S., Bronte V., and Nitti D. Nitric oxide, a double edged sword in cancer biology: searching for therapeutic opportunities. *Med. Res. Rev.*, **27** (3), 317–352 (2007). DOI: 10.1002/med.20092
65. Mocellin S. Nitric oxide: Cancer target or anticancer agent? *Curr. Cancer Drug Targets*, **9** (2), 214–236 (2009). DOI: 10.2174/15680090977581015
66. Jones S. P. and Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **40** (1), 16–23 (2006). DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.09.011
67. Jugdutt B. I. Nitric oxide and cardioprotection during ischemia-reperfusion. *Heart Failure Rev.*, **7** (4), 391–405 (2002). DOI: 10.1023/a:1020718619155
68. Алдошин С. М. и Санина Н. А. *Фундаментальные науки — медицине: биофизические медицинские технологии*. Под ред. А. И. Григорьевы и Ю. А. Владимировой (МАКС Пресс, М., 2015), сс. 72–87.
69. Доброхотова О. В., Татьяненко Л. В., Котельников А. И., Саратовских Е. А., Руднева Т. Н., Санина Н. А. и Алдошин С. М. Влияние нитроксильных железо-серных комплексов на активность гидролитических ферментов. *Хим.-фармацевт. журн.*, **43** (9), 45 (2009). DOI: 10.1007/s11094-009-0346-4
70. Alencar J. L., Chalupsky K., Sarr M. Schini-Kerth V., Vanin A. F., Stoclet J. C., and Muller B. Inhibition of arterial contraction by dinitrosyl-iron complexes: critical role of the thiol ligand in determining rate of nitric oxide (NO) release and formation of releasable NO stores by S-nitrosation. *Biochem. Pharmacol.*, **66** (12), 2365–2374 (2003). DOI: 10.1016/j.bcp.2003.07.017
71. Severina I. S., Hussygina O. G., Pyatakova N. V., Malenkova I. V., and Vanin A. F. Activation of soluble guanylate cyclase by NO donors-S-nitrosothiols, and dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands. *Nitric Oxide*, **8** (3), 155–163 (2003). DOI: 10.1016/s1089-8603(03)00002-8
72. Тимошин А. А., Орлова Ц. Р., Ванин А. Ф., Санина Н. А., Рууге Э. К., Алдошин С. М. и Чазов Е. И. Динитрозильные комплексы железа - новый тип гипотензивных препаратов. *Рос. хим. журн.*, **51** (1), 88–92 (2007).
73. Санина Н. А., Конюхова А. С., Корчагин Д. В., Шилов Г. В., Новикова В. О., Мазина Л. М., Покидова О. В., Емельянова Н. С., Ступина Т. С., Куликов А. В., Благов М. А. и Алдошин С. М. Тетранитрозильные железные комплексы с 4-хлор- и 4-метоксibenзолемэтиоли в качестве новых доноров монооксида азота: синтез, структура и биологическая активность. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **73** (7), 2063–2081 (2024). DOI: 10.1007/s11172-024-4327-2
74. Санина Н. А., Алдошин С. М., Руднева Т. Н., Головина Н. И., Шилов Г. Н., Шульга Ю. М., Мартыненко В. М. и Ованесян Н. С. Синтез, структура и твердофазные превращения нитрозильного комплекса железа $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. *Координац. химия*, **31** (5), 301–306 (2005). DOI: 10.1007/s11173-005-0093-3
75. Санина Н. А. и Алдошин С. М. Строение и свойства нитрозильных комплексов железа с функциональными серосодержащими лигандами. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **75** (7), 1199–1227 (2011). DOI: 10.1007/s11172-011-0192-x
76. Санина Н. А., Серебрякова Л. И., Шульженко В. С., Писаренко О. И., Руднева Т. Н. и Алдошин С. М. *Применение биядерного сера-нитрозильного комплекса железа катионного типа в качестве вазодилаторного лекарственного средства*. Патент РФ № 2460531 от 10.09.2012.
77. Санина Н. А., Руднева Т. Н., Сулименков И. В., Коновалова Н. П., Сашенкова Т. Е. и Алдошин С. М. Противоопухолевая активность нитрозильных комплексов железа — новых доноров оксида азота. *Рос. хим. журн.*, **53** (1), 164–171 (2009).
78. Санина Н. А., Жукова О. С., Смирнова З. С., Борисова Л. М., Киселева М. П. и Алдошин С. М. Противоопухолевая активность нитрозильных комплексов железа-нового класса доноров монооксида азота. *Рос. биотерапевтич. журн.*, **7** (1), 52–55 (2008).
79. Roudneva T. N., Sanina N. A., Mischenko D. V., Frog E. S., Kotel'nikova R. A., and Aldoshin S. M. Stabilization of tetranitrosyl thiosulfate iron complex by albumin. *Nitric Oxide*, **19**, S43 (2008). DOI: 10.1016/j.niox.2008.06.098

80. Санина Н. А., Жукова О. С., Алдошин С. М., Емельянова Н. С. и Герасимова Г. К. *Применение тетранитрозильного комплекса железа с тиофенолом в качестве противоопухолевого лекарственного средства*. Патент РФ № 2429242 от 09.20.2011.
81. Жукова О. С., Санина Н. А., Фетисова Л. В. и Герасимова Г. К. Цитотоксический эффект нитрозильных комплексов железа на опухолевые клетки человека *in vitro*. *Рос. биотерапевтич. журн.*, **5** (1), 14 (2006).
82. Giliano N. Ya., Konevega L. V., Noskin L. A., Serezhenkov V. A., Poltorakov A. P., and Vanin A. F. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands and apoptosis: studies with HeLa cell cultures. *Nitric Oxide*, **24** (3), 151–159 (2011). DOI: 10.1016/j.niox.2011.02.005
83. Ступина Т. С., Пархоменко И. И., Балалаева И. В., Костюк Г. В., Санина Н. А. и Терентьев А. А. Цитотоксические свойства нитрозильного комплекса железа с фенилтиолом. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **60** (7), 1464–1469 (2011).
84. Brune V. and Scheneiderhan N. Nitric oxide evoked p53-accumulation and apoptosis. *Toxicol. Lett.*, **139** (2–3), 119–123 (2003). DOI: 10.1016/s0378-4274(02)00426-5
85. Wink D. A., Vodovotz Y., Cook J. A., Krishna M. C., Kim S., Coffin D., DeGraff W., Deluca A. M., Liebmann J., and Mitchell J. B. The Role of Nitric Oxide Chemistry in Cancer Treatment. *Biochemistry*, **63** (7), 802–809 (1998).
86. Davis K. L., Martin E., Turko I. V., and Murad F. Novel effects of nitric oxide. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **41**, 203–236 (2001). DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.203
87. Liu L., Xu-Welliver M., Kanugula S., and Pegg A. E. Inactivation and degradation of O(6)-alkylguanine-DNA alkyltransferase after reaction with nitric oxide. *Cancer Res.*, **62** (11), 3037–3043 (2002).
88. Новикова В. О., Емельянова Н. С., Покидова О. В. и Санина Н. А. Нитрозильный комплекс железа с тиосульфатными лигандами: реакция с глутатионом. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **73** (4), 957–964 (2024). DOI: 10.1007/s11172-024-4208-8
89. Киселев С. М., Луценко С. В., Северин С. Е. и Северин Е. С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза. *Биохимия*, **68** (5), 611–631 (2003).
90. Татьянаенко Л. В., Котельников А. И., Доброхотова О. В., Саратовских Е. А., Санина Н. А., Руднева Т. Н. и Алдошин С. М. Влияние нитрозильных железо-серных комплексов на активность гидролаз. *Хим.-фармацевтич. журн.*, **43** (9), 45–49 (2009). DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-9-45-49
91. Татьянаенко Л. В., Богданов Г. Н., Доброхотова О. В., Мищенко Д. В., Фадеев М. А. и Федоров Б. С. Нитроксиалкиламида никотиновой кислоты как ингибиторы Na/K-АТФазы. *Хим.-фармацевтич. журн.*, **45** (10), 3–6 (2011). DOI: 10.30906/0023-1134-2011-45-10-3-6
92. Татьянаенко Л. В., Доброхотова О. В., Котельников Л. И., Санина Н. А., Козуб Г. И., Кондратьева Т. А. и Алдошин С. М. Влияние нитрозильных комплексов железа — доноров NO на активность СА²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикулума и фосфодиэстеразы циклического гуанозинмонофосфата. *Хим.-фармацевтич. журн.*, **47** (9), 3–6 (2013). DOI: 10.30906/0023-1134-2013-47-9-3-6
93. Barrio J. R., Secrist J. A., Leonard N. J., and Weber G. Fluorescent modification of adenosine-containing coenzymes. Biological activities and spectroscopic properties. *Biochemistry*, **11** (19), 3499–3506 (1972). DOI: 10.1021/bi00769a001
94. Саратовских Е. А., Психа Б. Л. и Санина Н. А. Спектроскопическое исследование взаимодействия тиосульфат-нитрозильного комплекса железа с аденозинтрифосфорной кислотой. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **60** (6), 1151–1154 (2011). DOI: 10.1007/s11172-011-0185-9
95. Psikha B. L., Saratovskikh E. A., Sulimenkov I. V., Konyukhova A. S., and Sanina N. A. Reactions of water-soluble binuclear tetranitrosyl iron complexes of the μ -S structural type with adenosine triphosphoric acid: kinetics and reaction mechanism. *Inorgan. Chim. Acta*, **531**, 120709 (2022). DOI: 10.1016/j.ica.2021.120709
96. Saratovskikh E. A., Psikha B. L., and Sanina N. A. Thio-sulfate nitrosyl iron complex as an no donor and its interaction with adenosine triphosphoric acid. In *European Science and Technology* (Bildungszentrum Rodnik e.V., Wiesbaden, 2012), V. II, pp. 121–126.
97. Saratovskikh E. A., Psikha B. L., and Sanina N. A. The reaction of the iron thiosulfatenitrosyl complex with adenosine triphosphoric acid. *Nat. Sci.*, **5** (7), 800–810 (2013). DOI: 10.4236/ns.2013.57097
98. Saratovskikh E. A., Martynenko V. M., Psikha B. L., and Sanina N. A. Reaction of adenosine triphosphoric acid and tetranitrosyl iron complex [Fe₂(S(CH₂)₂NH₃)₂(NO)₄]SO₄·2.5H₂O. *J. Organometall. Chem.*, **922**, 121356 (2020). DOI: 10.1016/j.jorgchem.2020.121356
99. Психа Б. Л., Саратовских Е. А. и Санина Н. А. Кинетические закономерности и продукты реакции аденозинтрифосфорной кислоты с тиосульфат-нитрозильным комплексом железа. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **61** (9), 1794–1799 (2012). DOI: 10.1007/s11172-012-0249-5
100. Васильева С. В., Мошковская Е. Ю., Санина Н. А., Руднева Т. Н., Куликов А. В. и Алдошин С. М. Формирование динитрозильного комплекса железа — необходимый этап в реализации генетической активности Na₂[Fe₂(S₂O₃)₂(NO)₄]. *Докл. РАН*, **402** (5), 705–708 (2005). DOI: 10.1007/s10630-005-0096-8
101. Эмануэль Н. М. и Кнорре Д. Г. *Курс химической кинетики (гомогенные реакции)* (Высшая школа, М., 1962).

Macroerg Adenosine Triphosphoric Acid in BioMedical Research (Review)**Е.А. Saratovskikh*, В.Л. Psikha*, and N.A. Sanina*, **, *****

**Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, prosp. Akademika Semenova 1, Chernogolovka, Moscow Region, 142432 Russia*

***Faculty of Fundamental Physical and Chemical Engineering, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/51, Moscow, 119991 Russia*

****Research and Educational Center "Medical Chemistry", Moscow State Regional University, ul. V. Voloshinoy 24, Mytishchi, Moscow region, 141014 Russia*

The dual role of ATP molecule – macroergic compound and neurotransmitter – is considered. As a signaling molecule, ATP participates in the formation of the embryonic visual system and the development of the inner ear; in mediating pain and taste sensations. In cardiovascular diseases, the release of ATP into the intercellular medium serves as a signal for the organism to activate repair mechanisms. ATP is involved in the maintenance of normal function of many organs and tissues. This suggests the possibility of its application for the treatment of a number of disorders: kidney, bone, bladder, skin, neurological and psychiatric pathologies, cardiovascular diseases. Some new trends in the development of new drugs, which have emerged on the basis of expanding knowledge about the functions of ATP in the body, are indicated. Tetranitrosyl iron complexes – NO donors – are a new class of potential anticancer and cardioprotective drugs. Their reactions with ATP, rates and formed products are considered in detail. It is concluded that the interaction of these NO-donor iron complexes with glycolytic macroergic ATP and/or neurotransmitter ATP contributes significantly to the therapeutic effects of these compounds.

Keywords: adenosine triphosphoric acid, macroerg, neurotransmitter, new drugs, tetranitrosyl iron complexes – NO donors