

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 06, Июнь

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЭФИРОАМИНЫ ГЛИЦЕРОЛА

Кимсанов А.Б. к.б.н., Музаффарова Н.Ш. PhD., Хайитова Ж. PhD.,

Ташкентская медицинская академия Термезский филиал, кафедра
медицинской и биологической химии

Аннотация: Изучение фармакологических и биохимических характеристик новых синтезированных эфироминов глицерола. В целях разработки новых спазмолитических веществ был целенаправленный синтез производных глицерола содержащие в своей структуре фрагменты диэтиламина и остатков алифатических карбоновых кислот. Так как, молекулы большинства естественных медиаторов организма содержат аминные группировки и они связываются с рецепторами проявляя биологическую активность. Кроме этого изучение новых соединений позволяет разрабатывать фармакологические агенты, которые имеют способность блокировать или снижать действие естественных возникающих медиаторов или метаболитов, которые вызывают патологические реакции в организме (колики, астма, гипертензия). Для реализации поставленных задач, полученные соединения были испытаны в целях обнаружения физиологических и полезных свойств на белых беспородных мышах и крысах

Ключевые слова: алкил, глицерол, пропанол-2, диэтиламин, спазмолитики, ацетилхолин, γ – аминокислотная кислота, *in vivo*, *in vitro*.

Введение. Как известно производные глицерола играют значительную роль в жизнедеятельности организмов. Они присутствуют в структуре биологических мембран, которые выполняют различные жизненно необходимые функции, участвуют энергообеспечении организма. Глицерол и его многочисленные производные являются одними из распространенных соединений в природных объектах, в которых они выполняют различные функции в протекании сложных биохимических процессов. В частности к относятся жиры и масла, глицеролипиды, глицерофосфаты. Показано, соединения глицерола принимают участие в одном из сложнейших биохимических превращений, в реакциях окислительного фосфорилирования и гликолиза. Для некоторой информативности, где сведения представляются о новых эфироминих глицерола, нами приводятся некоторые данные о работах

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 06, Июнь

зарубежных исследователей в области получения эффективных препаратов на основе эфироаминов близких по структуре к производным глицерола, пропандиола- 1,2. Соединения этого ряда, содержащие в качестве аминного фрагмента остатки диэтиламина, морфолина и пиперидина обладают утеростимулирующей активностью.

Среди эфироаминов глицерола выявлены средства для лечения гипертонии, стенокардии, глаукомы, стресса, аритмии и т. д. К их числу относятся «анаприлин», «окспренолол», «таминолол», «бензодиксин», «пиндалол», «надолол», «тимолол». Экспериментально доказано, что наличие остатков изопропиламина в алкоксиаминопропанолах, во всех случаях приводит к появлению биологической активности, и такие соединения предложены в качестве местноанестезирующих препаратов, а также для лечения сердечной аритмии. В кардиологической практике применяется препарат «проксодолол», обладающий р-адреноблокирующей и противоишемической активностью для купирования гипертонических кризов. Для купирования опасных для жизни желудочковых аритмий и стойкой желудочковой тахикардии в клинике используется препарат пропафенон. В качестве средства для улучшения мозгового кровообращения

практикуется препарат под названием «теоникол», который применяется при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, перемежающейся хромоте, болезни Рейно, мигрени и атеросклеротических нарушениях мозгового кровообращения.

Учитывая эти обстоятельства, нами был изучен ряд синтезированных сложных эфироаминов содержащие остатки алифатических карбоновых кислот и диэтиламина. Изучению на биологическую активность *in vivo* и *in vitro* были подвергнуты соединения следующего строения:

$R_1CH_2-CH-CH-O-COR_2$ где: R_1 - остаток диэтиламина, R_2 - от C_1 до C_4 являются алкилами.

В процессе разработки фармакологических агентов, необходимым условием является установление острой токсичности разрабатываемых новых фармакологических препаратов. Эта необходимость позволяет установить степень опасности для организма новых синтезированных соединений, а также целесообразность дальнейших разработок в создании новых

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 06, Июнь

лекарственных препаратов. Строение испытанных соединений представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Структурные формулы и свойства представленных соединений

| Структурная формула и название | Острая токсичность (LD ₅₀) | Спазмолитическая активность |
|---|--|-----------------------------|
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>1-диэтиламино-3-ацетокси-2-пропанол</p> | отсутствует | + |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>1-диэтиламино-3-пропионилокси-2-пропанол</p> | отсутствует | + |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>1-диэтиламино-3-бутирилокси-2-пропанол</p> | отсутствует | + |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>1-диэтиламино-3-валериокси-2-пропанол</p> | отсутствует | + |

Синтезированные соединения являются бесцветными жидкостями нерастворимые в воде. Для введения соединений в организм белых мышей, нами были получены стерилизованные суспензии с использованием

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 06, Июнь

подсолнечного масла. Для установления острой токсичности (LD_{50}) нами применена методика определения по Керберу, которая позволяет установить критерии разовых количеств вводимых соединений. В экспериментах были использованы 80 особей взрослых белых беспородных мышей, 4 особи белых крыс. В целях установления острой токсичности, препараты вводились белым мышам внутрибрюшинно в возрастающих дозах. Создавались группы по 6 мышей из предварительно обследованных по состоянию здоровья, пригодных для экспериментов *in vivo* однополых самцов отдельно, самок отдельно.

Однократное введение препаратов в группах мышей по 6 особей, для каждого препарата в отдельных группах в интервальных дозах от 100 до 2000 мг/кг массы тела мышей, не обнаружила летальных исходов во всех экспериментальных группах. Повторные введения в целях получения достоверных данных по острой токсичности представленных соединений, также не выявила летальных исходов в экспериментальных группах мышей. Из проведенных исследований по изучению острой токсичности, выяснилось, что эти препараты, проявились как нетоксичные вещества.

Исследование действия испытуемых препаратов на

M- холинореактивную систему организма проводили по методике на изолированных отрезках тонкого кишечника белых крыс на фоне спазма, вызванного стандартной концентрацией ацетилхолина 1×10^{-5} г/мл.

Опыты проводили в такой последовательности: интактных животных эфтаназировали декапитацией, из тонкого кишечника отсепаровывали отрезки длиной 2 сантиметра, один конец которых прикрепляли к стеклянному крючку в аппарате для изолированных органов, а другой к вертикально пишущему рычажку. Готовили питательный раствор Тироде в котором находился изолированный отрезок кишечника. Раствор постоянно аэрировали, стабильная температура (37°C) поддерживалась при помощи ультратермостата 150 с контактными термометром.

Графические записи сокращений кишечника проводились до и после введения испытуемых препаратов и производились на закопченной ленте кимографа. Сначала записывали контрольное сокращение изолированного отрезка на воздействие стандартной концентрации ацетилхолина и на фоне спазма воздействовали растворами испытуемых препаратов в возрастающих концентрациях (1×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} г/мл). Длительность воздействия на

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 06, Июнь

изолированный отрезок кишки исследуемых соединений и ацетилхолина составляла 1 минуту. Отмывание отрезка от вводимых препаратов проводили физиологическим раствором (0,85% NaCl) в течение 2 минут, интервал между введениями веществ составлял 15 минут. Показателем М-холинолитического действия испытуемых соединений, являлась способность препаратов вызывать уменьшение или снятие спазма изолированного отрезка кишечника, вызванного ацетилхолином.

Проведенными экспериментальными исследованиями установлено, что все препараты данного ряда соединений глицерола обладают выраженным спазмолитическим действием. Для наглядности приводится кимограмма из серии опытов.

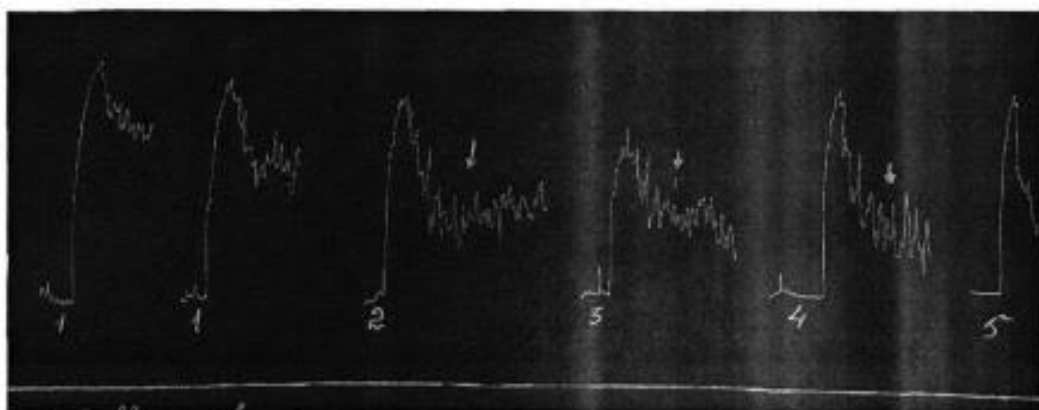


Рис.1. Изолированный кишечник крысы. Препарат С-2.

1. ацетилхолин 10^{-5} г/мл;

2. ацетилхолин + препарат

10^{-7} г/мл;

3. ацетилхолин + препарат 10^{-6} г/мл;

4. ацетилхолин + препарат 10^{-5} г/мл;

5. ацетилхолин + препарат 10^{-4} г/мл.

В иллюстрации рисунка представлена спазмолитическая активность изученных соединений. Это обстоятельство приводит в дальнейшем для более углубленных исследований и разработок в поиске активных практически нетоксичных терапевтических препаратов.

Основываясь на литературные источники, в которых описываются нейромедиаторы, что большинство молекул этих природных соединений содержат в своей структуре аминные фрагменты, которые

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 06, Июнь

определяют их выраженный биологический эффект. Это даёт целенаправленную разработку новых биологически активных веществ содержащие в строении различные аминные радикалы, что придаёт им биологическую активность. Аналогичными примерами могут являться ацетилхолин, адреналин, γ – аминomásляная кислота, которые образуются в организме и содержат аминные группировки, что определяют их выраженное физиологическое действие.

Предварительное изучение эфирoаминов пропанола-2 в опытах *in vivo* и *in vitro* выявило у данных соединений отсутствие острой токсичности в значительных дозах и спазмолитическое действие при низких концентрациях. Представленные препараты при дальнейших биологических исследованиях на отдельные системы и их функций в организме имеют тенденцию проявить себя, как ценные терапевтические и спазмолитические вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батрак Г.Е., Кудрин А.Н. Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным. -М.: Медицина, 1979. - 10 с.
2. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ.-М. Медицина, 1981.3434с. 342.
3. Орлов Б.Б. Глицерин и его производные в медицине. – М.: Медицинская литература, 2018. – 256 с.
4. Васильев Г.Г., Романов Д.Д. Глицериновые производные как основа для разработки новых лекарственных средств // Российский химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т. 55, №6. – С. 45–52.