ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК АРМЕНИИ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF ARMENIA
ДОКЛАДЫ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ REPORTS

Հատոր Том Volume 122 2022 № 4

ԴԵՂԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ

ՀՏԴ 612.223.1+612.27
DOI: 10.54503/0321-1339-2022.122.4-315

Ս. Հ. Հարությունյան, Ա. Ս. Ծատինյան, Ս. Օ. Վարդանյան,
Հ. Վ. Գասպարյան

Բենզոդիօքսանների շարքից նոր սինթեզված քիմիական միացությունների հակահիպոքսիկ հատկությունների որոնում նորմոբարիկ հիպոքսիկ-հիպոքսիայի պայմաններում

(Ներկայացված է ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդամ Վ. Օ. Թոփուզյանի կողմից 17/X 2022)

Բանալի բառեր. *հիպոքսիկ-հիպոքսիա, բենզոդիօքսաններ, հակահիպոքսիկ ակտիվություն, զազային խառնուրդ:*

Ներածություն: Հայտնի է, որ օրգանիզմը, գտնվելով իրեն ոչ հատուկ հիպոքսիկ պայմաններում, ենթարկվում է սթրեսի՝ բերելով նրա ֆիզիոլոգիական, բիոքիմիական և մորֆոֆունկցիոնալ զանազան փոփոխությունների: Այս իրավիճակներում օրգանիզմն իր բնական պաշտպանական մեխանիզմներն է օգտագործում՝ դիմակայելու նման իրավիճակներին, վերականգնելու և պահպանելու հավասարակշռությունն իրեն ոչ հատուկ պայմաններում [1]:

Ինչպես հայտնի է [2, 3], հակահիպոքսանտները պատկանում են այն միացությունների խմբին, որոնք բարելավում և կարգավորում են թթվածնի ծախսը օրգանիզմում, նվազեցնում դրանց անհրաժեշտությունն օրգաններում և հյուսվածքներում: Առավել ևս հակահիպոքսանտները ընդհանուր առմամբ պատասխանատու են օրգանիզմի դիմադրողականության կարգավորման համար հիպոքսիայի պայմաններում: Ըստ [3]-ի՝ հակահիպոքսանտները համարվում են ոչ հյուսվածքային ազդեցություն ունեցող նյութեր, կարգավորում են շնչառա-

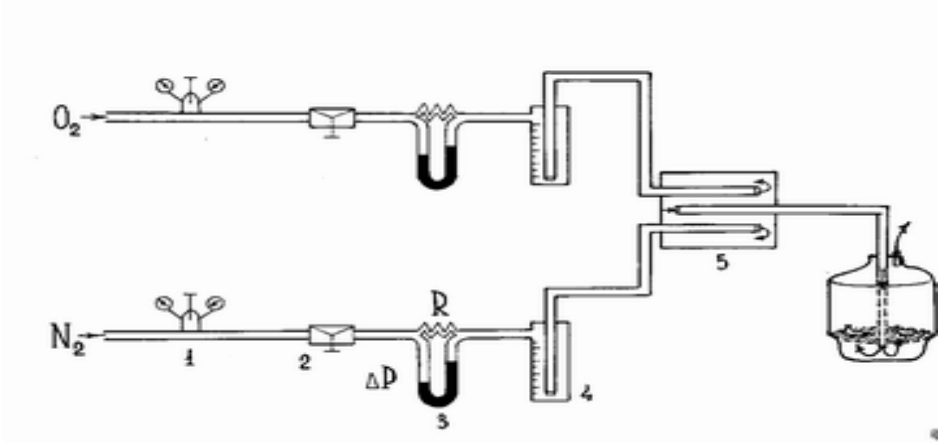
կան շղթայի գործառույթները և օքսիդատիվ ֆոսֆորիլացումը միտոքոնդրիայում հիպոքսիայի ժամանակ:

Հիպոքսիայի ցանկացած ձևի առկայության պայմաններում հիմնականում խախտվում են էներգետիկ նյութափոխանակության պրոցեսները, որը բնորոշվում է կրեատին ֆոսֆատի (հատկապես գլխուղեղում) և ԱԵՖ-ի պարունակության նվազմամբ, ինչպես նաև ադենոզին դի- և ադենոզին մոնոֆոսֆորական թթուների պարունակության միաժամանակյա աճով: Սա հանգեցնում է բջջաթաղանթում տրանսպորտի, կենսասինթեզի գործընթացների և այլ գործառույթների խանգարումների, ներբջջային կաթնաթթվի, ազատ կալցիումի ներբջջային կոնցենտրացիայի ավելացման, ինչպես նաև լիպիդային պերօքսիդացիայի ակտիվացման [1]: Նկատի ունենալով վերը նշված պրոցեսների կարգավորման հարցում հակահիպոքսանտների կարևորագույն դերը՝ խիստ անհրաժեշտություն է առաջանում հայտնաբերելու, ուսումնասիրելու և բժշկական պրակտիկա ներդնելու նոր քիմիական միացություններ, որոնք օժտված կլինեն հակահիպոքսիկ հատկությամբ: Այս առումով ներկայացվող գիտական աշխատանքում խնդիր է դրվել հիպոքսիայի տարբեր մոդելների վրա փորձել և հայտնաբերել կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ (հակահիպոքսանտներ), որոնք կկարողանան օրգանիզմը դուրս բերել իրեն ոչ հատուկ հիպոքսիկ իրավիճակներից :

Նյութը և մեթոդները: Հետազոտությունների համար օբյեկտ են հանդիսացել 110-120 գ-անոց ոչ գծային 68 առնետներ: Նախապես հավաքվել և փորձարկվել է գազային խառնուրդ ստանալու սարք (մասնավորապես N_2 և O_2 խառնուրդ) [4], որը թույլ է տալիս փորձարարական խցիկում ստեղծել լայն տիրույթով հիպոքսիայի հեշտ կարգավորվող ստույգ չափաբաժին:

Սեղմած գազը, բարձր ճնշման տակ, նախնական կարգավորումից հետո (1 մթն. ճնշման սահմանում) երկաստիճան փականով (նկ. 1) պոլիամիդային խողովակով մղվում է դեպի ասեղնաձև պտուտակ (2), որն իրականացնում է երկրորդային (ավելի նուրբ) գազի ճնշման կարգավորում: Ասեղնաձև պտուտակն անմիջականորեն կապված է ռեոմետրին (3): Նախնական կարգավորումից հետո (մանոմետրի ռեոմետրով) ճնշումը մինչև ասեղնաձև պտուտակ մտնելը տարբեր երկարության (0.5-ից մինչև 4.0 սմ) և հաստությամբ (1.0-ից մինչև 10 սմ) մետաղյա կապիլյարներով (R) կարգավորվում է գազի շիթը: Այնուհետև առաջացած ճնշումների տարբերությունը (ΔP) չափվում է մանոմետրով (սանդղակի չափը՝ 15 սմ), որը լիցքավորված է գլիցերինով: Ճնշման անկումը, ըստ գլիցերինի մակարդակի, համապատասխանում է գազի ծախսին:

Մինչև խառնիչ խուց (5) գազի մուտքը կատարվում է ծախսաչափիչով (4), որը երկու ելուստներով չափիչ գլան է: Ծախսաչափիչով չափվում է գազի հոսքը, որը գրանցվում է մանոմետրի գլանային սանդղակում: Կարգավորումը ժամանակ առ ժամանակ ստուգվում է, քանի որ կախված ջերմաստիճանից գազի մածուցիկությունը փոփոխվում է: Գազի հոսքի մեծությունը (մլ/րոպե) սովորաբար որոշում են ըստ ծախսաչափիչով օճառի թաղանթի որոշակի ծավալի մղումից (մեր փորձերում՝ 100 սմ^3) մեթոդի [4]: Խառնիչ խցից գազային խառնուրդի հոսքը՝ N_2 և O_2, ուղարկվում է փորձի համար նախատեսված կամերայի հատակը (փոքր չափսերի կենդանիների վրա փորձարկելիս օգտագործում ենք 7.2-7.5 լիտր ծավալով էքսիկատորներ): Մթնոլորտային գազի հոսքն իրականացվում է ազատ կամերայի կափարիչի միջով, որպեսզի գազի շիթը ռեոմետրից հետո որևիցե դիմադրության չհանդիպի:



Նկ.1. Գազային խառնուրդ ստանալու սարքը:

Ընդունված է, որ գազի հոսքի մեծությունը կարելի է հաշվել տեսականորեն՝ մանոմետրի ցուցմունքով, օգտվելով Պաուզել-Գեգենի բանաձևից, որտեղ գազի հոսքի մեծությունն ուղիղ համեմատական է կապիլյարների վերջավորության մեջ ճնշման տարբերությանը և հակադարձ համեմատական է նրա դիմադրությանը.

$$V = \frac{\Delta P}{R} \quad \text{կամ՝} \quad V = \Delta P \frac{r}{l\eta} \times \frac{\pi}{8}$$

որտեղ V-ն ցույց է տալիս միավոր ժամանակում գազի հոսքը, Δ-ն՝ ճնշման տատանումը, r-ն՝ խողովակի շառավիղը, l-ն՝ խողովակի երկարությունը, η-ն՝ գազի մածուցիկությունը:

Թթվածնի տոկոսային պարունակությունը խառնուրդում որոշվում է հետևյալ բանաձևով.

$$\% O_2 = 100 \cdot \frac{V_{O2}}{V_{N2} + V_{O2}}$$

որտեղ V_{N2} և V_{O2} – O_2 և N_2 հոսքի մեծությունն է՝

Գազային խառնուրդը մղվում է միկրոկոմպրեսորի օգնությամբ, որտեղ որպես թթվածնի աղբյուր օգտագործվում են մթնոլորտային օդը և գազաբալոնի մեջ եղած մաքուր ազոտը:

Իրականացվող փորձերում սանդղակի կարգավորումը և թթվածնի պարունակությունը խառնուրդում վերահսկվում են խորհրդային արտադրության АКЦ-16 (СССР) թթվածնային անալիզատորի միջոցով:

Թթվածնի պարցիալ ճնշման իջեցմամբ կարգավորվում է խցիկում ճնշման մակարդակը՝ 123.7±3 մմHg սյունից հասցնելով մինչև 27±23 մմHg սյան, և գազի մղումից 13.5 րոպե անց (30 լ/ժամ) խուցը լիցքավորվում է փորձի համար անհրաժեշտ հիպոքսիկ խառնուրդով:

Ուսումնասիրվող միացությունները լուծվել են տվին-80 լուծիչում 25 մգ/կգ դեղաչափով և ներարկվել են կենդանիներին ներորովայնային եղանակով: Ներարկումից 30 րոպե անց կենդանիներին տեղադրում են գազային խցում, և 13.5 րոպե անց սկսվում է հաշվարկը: Կարևոր է նշել, որ ստուգիչ կենդանիների կյանքի տևողությունը նմանատիպ պայմաններում կազմում է 22±2.5 րոպե [4]:

Մինչ սեփական հետազոտությունների քննարկելը հարկ ենք համարում ներկայացնել մի քանի հայտնի հակահիպոքսիկ հատկությամբ օժտված պրեպարատների քանակական ցուցանիշներ՝ հետագայում համեմատելու համար մեր կողմից հայտնաբերված և ուսումնասիրված նոր պոտենցիալ հակահիպոքսանտների հետ:

Աղ.1-ում բերված են բժշկությանը հայտնի դեղամիջոցներ՝ նոոտրոպիլի, կավինտոնի, դիազեպամի, ինչպես նաև մեր կողմից նախկինում հայտնաբերված Բեդիտին պայմանական անունը կրող միացության էֆեկտիվությունը գնահատող տվյալներ հիպոքսիկ-հիպոքսիայի պայմաններում [4]:

Սքրինինգի եղանակով փորձարկվել են բենզոդիոքսանների ածանցյալների շարքից 9-ը միացություններ՝սինթեզված ՕԴՔԳՏԿ-ի կենտրոնի սիրտ-անոթային համակարգի քիմիական լաբորատորիայում (2022 թ.):

Փորձարկվող միացությունները ենթափորձային կենդանիներին (110-120 գ սպիտակ ոչ գծային առնետներ) ներարկվել են 25 մգ/կգ դեղաչափով փորձը սկսելուց 30 րոպե առաջ:

Աղյուսակ 1

Հայտնի հակահիպոքսիկ միացությունների և նոր հայտնաբերված հակահիպոքսանտ բեդիտինի ազդեցությունը կենդանիների ապրելունակության վրա սուր հիպոքսիկ հիպոքսիայի պայմաններում

Պրեպա-րատ	Դեղաչափ մգ/կգ, ն/որով	Կենդան. քանակը (n)	Դիմադր. փոփ. ստուգի-չի նկատմամբ	Հուսա-լիու-թյունը(P)
Ստուգիչ	Ֆիզ.լուծ.	6	22±2.5	< 0.05
Նոոտրոպիլ	1000	6	+29±4.8	< 0.05
Կավինտոն	50	8	+35±4.7	< 0.01
Դիազեպամ	10	7	+49±13	< 0.05
Բեդիտին	50	17	+56±13.1	< 001

Նշում. (+) նշանը ցույց է տալիս կենդանիների ապրելունակության աստիճանի քանակական տվյալները ստուգիչի նկատմամբ:

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ այս շարքում հակահիպոքսիկ ակտիվությամբ օժտված են երեք միացություններ՝ 1.22.05, 1.22.08 և 1.22.10, որոնք արտացոլված են աղյուսակ 2-ում: Աղ. 2-ից պարզ է դառնում, որ նշված միացությունների քանակական ցուցանիշները 25 մգ/կգ դեղաչափում համապատասխանաբար կազմում են 31.2±2.64**, 33.0±261** և 31.0±2.75** և իրենց ցուցանիշներով չեն զիջում ինչպես հայտնի հակահիպոքսանտների, այնպես էլ բեդիտին միացության տվյալները (33.5±3.45**), սակայն զգալիորեն գերազանցում են ստուգիչ կենդանիների տվյալները (22.9±3.83): Ստացված տվյալները թույլ են տալիս հիմնավորել, որ բենզոդիոքսանի այս նշված երեք ածանցյալները նպատակահարմար է ենթարկել բազմապրոֆիլ խոր ուսումնասիրությունների՝ փորձարկելով տարբեր դեղաչափեր հիպոքսիայի այլ մոդելների վրա:

Նկ.2-ում ներկայացվում է նաև աղյուսակ 2-ի գրաֆիկական պատկերը՝ ստացված համակարգչային ANOVA ծրագրով:

Կախված դեղամիջոցների հակահիպոքսիկ ազդման տարբեր մեխանիզմներից, էֆեկտիվության ազդման աստիճանից, հիպոքսիկ-իշեմիկ ձևից՝ պետք է եզրակացնել, որ գործնական նշանակություն ունեն

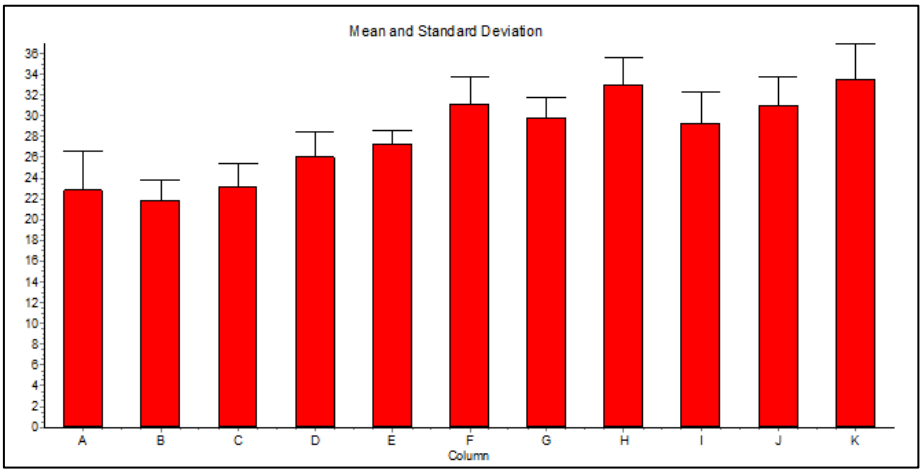
այն նյութերը, որոնք պաշտպանական հատկություն են դրսևորում տարբեր հիպոքսիկ-իշեմիկ վիճակների առկայության մոդելավորման ժամանակ:

Աղյուսակ 2

Բենզոդիոքսանների ածանցյալների հակահիպոքսիկ ակտիվության ցուցանիշները սպիտակ առնետների մոտ

Միացության անվանումը	Դեղաչափ մգ/կգ, ներորով.	Կենդան. քանակը (n)	Դիմադր. փոփ.բոպեներով
Ստուգիչ	Ֆիզ. լուծ.	8	22.9±3.83
1.22.01	25	6	21.8±2.04
1.22.02	25	6	23.1±2.31
1.22.03	25	6	26.0±2.53
1.22.04	25	6	27.3±1.21
1.22.05	25	6	31.2±2.64**
1.22.07	25	6	29.8±1.94**
1.22.08	25	6	33.0±2.61**
1.22.09	25	6	29.3±2.94*
1.22.10	25	6	31.0±2.75**
Բեդիտին	25	6	33.5±3.45**

* P<0.05; ** P<0.01, տվյալների մշակումը կատարվել է համակարգչային InStatANOVA ծրագրով:



Նկ.2. Աղյուսակ 2-ի գրաֆիկական պատկերը- A – ստուգիչ, B –1.22.01, C – 1.22.02, D – 1.22.03,E-1.22.04, F –1.22.05, G –1.22.07, H – 1.22.08, I – 1.22.09, J – 1.22.10, K – բեդիտին:

Հայտնի է նաև, որ հակահիպոքսիկ հատկությամբ օժտված նյութերը հիմնականում դրսևորում են α_2-ադրենոպաշարիչ հատկություն [6], ուստի նրանց լիարժեք բնութագրելու համար ակտիվ միացությունները պետք է ուսումնասիրվեն հիպոքսիայի հնարավոր բոլոր մոդելներով, որոնց որոշակի մասը արտացոլված է ներկայացվող գիտական աշխատանքի մեջ։

Աշխատանքի արդյունքում նորմոբարիկ հիպոքսիկ-հիպոքսիա առաջացնելու վերը նկարագրված մեթոդով հայտնաբերվել են լավ արտահայտված հակահիպոքսիկ ակտիվություն դրսևորած բենզոդիոքսանի երեք ածանցյալներ։ Ստացված տվյալներն արժեքավոր են այն առումով, որ հետագայում կարող ենք տարբեր աստիճանի հիպոքսիայի մոդելների (ցիրկուլյատոր և հեմինային) կիրառման պայմաններում ուսումնասիրել վերը նշված միացությունների ազդեցությունը փորձարարական կենդանիների դիմադրողականության վրա՝ գնահատելով նրանց ֆիզիոլոգիական վիճակները [4]։ Պետք է ենթադրել, որ մի շարք նախակլինիկական հետազոտություններից հետո նշված շարքի ակտիվ միացությունները կարելի է ներդնել բժշկական պրակտիկա՝ որպես լավագույն հակահիպոքսանտներ։

ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի
գիտատեխնոլոգիական կենտրոն
e-mail: nanraifok54@mail.ru

Ս. Հ. Հարությունյան, Ա. Ս. Ծատինյան, Ս. Օ. Վարդանյան, Հ. Վ. Գասպարյան

Բենզոդիոքսանների շարքից նոր սինթեզված քիմիական միացությունների հակահիպոքսիկ հատկությունների որոնում նորմոբարիկ հիպոքսիկ-հիպոքսիայի պայմաններում

Նորմոբարիկ սուր հիպոքսիկ հիպոքսիայի մեթոդով ուսումնասիրվել է նոր սինթեզված բենզոդիոքսանների շարքի ինը ածանցյալների հակահիպոքսիկ ակտիվությունը։ Փորձարկված ինը միացություններից երեքը, որոնք ցույց են տվել հակահիպոքսիկ ակտիվություն 25 մգ/կգ դոզայով, կենսաբանական հետաքրքրություն են ներկայացնում որպես հակահիպոքսիկ հատկություններով նոր միացություններ և ենթակա են հետագա ուսումնասիրության։

С. О. Арутюнян, А. С. Цатинян, С. О. Варданян, Г. В. Гаспарян

Поиск антигипоксических свойств среди вновь синтезированных бензодиоксанов методом индукции нормобарической гипоксической гипоксии

Методом нормобарической острой гипоксической гипоксии изучена антигипоксическая активность девяти производных ряда вновь синтезированных бен-

зодиоксанов. Три из девяти испытанных соединений, проявившие антигипоксическую активность в дозе 25 мг/кг, представляют биологический интерес как новые соединения с антигипоксическими свойствами и подлежат дальнейшему изучению.

S. H. Harutyunyan, A. S. Tsatinyan, S. O. Vardanyan,
H. V. Gasparyan

Search for Antihypoxic Properties Among Newly Synthesized Benzodioxanes by Normobaric Hypoxic-Hypoxia Induction Method

Theantihypoxic activities of 9 derivatives from the series of benzodioxanes synthesized by the employees of the laboratory of the cardiovascular system of the Scientific and Technical Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry were studied using the normobaric acute hypoxic-hypoxia method. Of the nine compounds tested, 3 compounds showed antihypoxic activity at a dose of 25 mg/kg, which are of biological interest as new compounds with antihypoxic properties and are for further study.

Գրականություն

1. *Оковитый С. В., Заплутанов В. А., Смагина А. Н.* – Фундаментальная медицина. ФМБА России. 2017. Т. 21. С. 44.
2. *Лукьянчук В. Д., Савченкова Л. В.* – Экспер. и клин. фарм. 1998. Т. 61. № 4. С. 72-79.
3. *Лукьянова Л. Д.* – Физиол. журн. 2003. Т. 49. № 3. С. 17.
4. *Ширинян Э. А., Арутюнян С. А., Гукасян Т. Г.* – Вестник МАНЭБ. 2003. Т. 8(4). С. 132-134.
5. *Гольдберг К□, Вигдергауз М.* Курс газовой хроматографии. М. Химия. 1967. 400 с.
6. *Ширинян Э. А., Арутюнян С. А.*– Медицина, наука и образование. Научно-информационный журнал. 2015. № 18. С. 27-31.