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

Հատոր Том Volume 113 2013 № 4

БИОХИМИЯ

УДК 612.115, 547.962.4

С. С. Овакимян, О. М. Амирханян, академик К. Г. Карагезян, Э. О. Чухаджян

Влияние вновь синтезированных соединений на некоторые параметры системы свертывания крови

(Представлено чл.-кор. НАН РА А.С. Норавяном 21/V 2013)

Ключевые слова: *протромбиновое время, тромбиновое время, парциальное тромбопластиновое время, количество фибриногена.*

Свертывающая система крови – многоступенчатая ферментная система, при активации которой растворенный в плазме крови фибриноген подвергается после отщепления краевых пептидов полимеризации и образует в кровеносных сосудах фибринные тромбы, останавливающие кровотечение [1].

Физиологическая функция свертывающей системы крови состоит в том, что она путем массивного тромбообразования микрососудов в зоне воспаления, вокруг очагов инфекционной деструкции тканей, а также асептического некроза ограничивает эти очаги, препятствует диссеминации инфекции, ослабляет поступление в общий кровоток бактериальных токсинов и продуктов распада тканей. Вместе с тем избыточное и чрезмерно распространенное диссеминированное свертывание крови приводит к развитию тромбогеморрагического синдрома – патологического процесса, являющегося важным компонентом патогенеза большого числа заболеваний, критических и терминальных состояний. В связи с этим распознавание нарушений свертываемости крови и их коррекция имеют большое значение в медицинской практике [2, 3].

В статье исследовано влияние семи препаратов на свертывающую систему крови: три из них содержат бром – Эл-1, Эл-2, AL-26, в составе четырех есть хлор – AL-1, AL-2, AL-3, AG-182.

Хлорид 4-гидроксибутин-2-ил(3-п-толилпропин-2-ил)морфолиния AL-1 получен алкилированием (3-п-толилпропин-2-ил)морфолина 1-хлор-4-гидроксибутин-2-илом [4].

Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией соли AL-1 синтезирован хлористый 4-гидроксиметил-6-метилспиро [бензо [*f*] изоиндолин -2,4' морфолиний) (AL-2) [4].

Рециклизацией хлорида 2,2-пентаметилен-4-гидроксиметил-6-метилизоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления получен N-8-метил [1,3-дигидронафто [1,2-с] фуран-4-илметил]пиперидин [4].

Взаимодействием полученного амина с газообразным хлористым водородом в среде абс. эфира получен хлоргидрат N-8-метил [1,3-дигидронафто [1,2-с]фуран-4-илметил] пиперидина AL-3 [4].

Катализируемой основанием циклизацией бромида 1-[пропаргил (3-фенилпропаргил)]-4-п-фторфенилпиперазиния получен бромид Спиро [бенз [f] изоиндолин-4'-п-фторфенил2,4'-пиперазиния] –AL-26 [5].

Стивенсовской перегруппировкой хлорида металлил(4-гидроксибутин-2-ил) морфолиния получен (4-металлил-2,5-дигидро-2-фурил) морфолин [6]. Взаимодействием полученного амина с газообразным хлористым водородом в среде абс. эфира получен хлоргидрат(4-металлил-2,5-дигидро-2-фурил)морфолина –AG-182.

Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией п-бис [3-пентаметилен(2-пропинил)аммонио-1-пропинил]бензолдибромида получен бензо[a,c-5,6:5',6'] ди (2, 2-пентаметиленизоиндолиний) дибромид – (Эл-1) [7].

Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией бромида (пропаргил-3-α-нафтилпропаргил)пиперидиния получен бромид 2,2-пентаметилен-нафт[f]изоиндолиния (Эл-2) [8].

$ЛД_{50}$ исследуемых соединений и аспирина. При двухнедельном наблюдении $ЛД_{50}$ соединения Эл-1 составляет 86 мг/кг, соединения Эл-2 – 58, а эталона аспирина – 333 мг/кг.

На основании данных биологических исследований, проведенных ранее [7], выявлено, что соединения Эл-1 и Эл-2 обладают сильной гипотензивной активностью. Активность защищена авторскими свидетельствами СССР [9, 10].

Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г. Препараты в основном были водорастворимыми (Эл-1; AL-1; AL-2; AL-26 и AG-182). Только два препарата не растворялись в воде, их растворили в этаноле, учитывая контроль на этанол.

Каждый препарат вводили трем крысам внутрибрюшинно по 0.6 мг на весь вес крысы. Кровь брали из яремной вены через час после введения. Плазма получалась всегда негемолизированной, так как антикоагулянты получали к аппарату в специальных запаянных пробирках. Все эксперименты были повторены по три раза, чтобы убедиться в постоянстве полученного эффекта. Исследовали следующие параметры системы свертывания крови:

1) ПВ – протромбиновое время;
2) ТВ – тромбиновое время;
3) ПТВ – парциальное тромбопластиновое время;
4) ФГ – количество фибриногена.

Исследования проводили на аппарате фирмы Diagnostica Stago „Start-4".

Результаты опытов при введении бромсодержащих препаратов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Действие хлорсодержащих препаратов на свертывание крови

Эл-1							
ПВ		ТВ		ПТВ		ФГ	
к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.
16.7’’	17.1’’	14.7’’	14.5’’	30.0’’	32.5’’	325.0	323.0
Эл- 2							
ПВ		ТВ		ПТВ		ФГ	
к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.
16.7’’	18.0’’	14.7’’	17.0’’	30.0’’	33.0’’	325.0	326.0
AL-26							
к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.
16.7’’	19.3’’	14.7’’	16.7’’	30.0’’	33.5’’	325.0	326.5

В опытах с препаратом под кодовым названием Эл-1 мы наблюдаем падение активности парциального тромбопластинового времени от 30'' (контроль – к.) до 32.5'' (опыт – оп.). Остальные параметры почти не изменяются.

Под действием препарата Эл-2 через час после введения наблюдаем падение активности ПВ, ТВ и ПТВ. Количество фибриногена остается без изменений. Почти те же самые изменения происходили под влиянием препарата AL-26.

В следующей серии исследований изучали влияние хлорсодержащих препаратов на некоторые стороны системы свертывания крови. Под действием препаратов AL-2 и AL-3 ни один из исследуемых параметров системы свертывания крови не подвергается изменениям. Препарат АЛ-1 в незначительный степени (5-7%) активирует ПВ, ТВ и ПТВ. Количество фибриногена остается без изменений. AG-182 не действует на ТВ, ПТВ и количество ФГ, но незначительно (на 5%) активирует ПВ. Результаты этих опытов отражены в табл. 2.

Под действием препаратов AL-2 и AL-3 ни один из исследуемых параметров системы свертывания крови не подвергается изменениям. Препарат АЛ-1 в незначительный степени (5-7%) активирует ПВ, ТВ и АТВ. Количество фибриногена остается без изменений. AG-182 не действует на ТВ, АТВ и количество ФГ, но незначительно (на 5%) активирует ПВ.

Исходя из результатов проведенных исследований можно прийти к выводу, что бромсодержащие препараты Эл-1, Эл-2 и AL-26 в основном проявляют слабо выраженный гипокоагуляционный эффект. На количество фибриногена они не влияют. А хлорсодержащие препараты, кроме AL-1, не оказывают влияния на исследуемые параметры системы свертывания крови. Препарат AL-1, кроме количества фибриногена, которое остается

без изменений, на остальные исследуемые параметры оказывает слабо выраженный гиперкоагуляционный эффект.

Таблица 2

Бромсодержащие препараты и их действие на некоторые параметры системы свертывания крови

AL – 1							
ПВ		ТВ		ПТВ		ФГ	
к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.
16.7	15,6	14.7	13,6	30.0	28,0	325.0	324.0
AL – 2							
ПВ		ТВ		ПТВ		ФГ	
к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.
16.7	16,3	14.7	15.0	30.0	31.0	325.0	329.0
AL – 3							
ПВ		ТВ		ПТВ		ФГ	
к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.
16.7	16.5	14.7	15.3	30.0	31.0	325.0	326.0
AG – 182							
ПВ		ТВ		ПТВ		ФГ	
к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.	к.	оп.
16.7	15.9	14.7	14.7	30.0	30.3	325.0	325.7

Таким образом, исследуемые препараты по предварительным данным оказывают слабо выраженную антикоагуляционную, антиопухолевую и анальгетическую активность по сравнению с другими известными препаратами аналогичного действия. Они более безопасны и приемлемы для использования в медицинской практике.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА

**С. С. Овакимян, О.М. Амирханян,
академик К. Г. Карагезян, Э. О. Чухаджян**

Влияние вновь синтезированных соединений на некоторые параметры системы свертывания крови

Показано, что вновь синтезированные хлор- и бромсодержащие препараты, которые обладают антиопухолевой и анальгетической активностью, оказывают слабо выраженный антикоагуляционный эффект и, следовательно, безопасны для применения в медицинской практике.

Ս. Ս. Հովակիմյան, Հ. Մ. Ամիրխանյան,
ակադեմիկոս Կ. Գ. Ղարագյոզյան, Է. Հ. Չուխաջյան

Նոր սինթեզված միացությունների ազդեցությունն արյան մակարդելիության մի քանի պարամետրերի վրա

Ցույց է տրված, որ անալգետիկ և հակաուռուցքային ազդեցություններ ունեցող նոր սինթեզված՝ քլոր և բրոմ պարունակող նյութերը ունեն թույլ արտահայտված հակամակարդող հատկություններ և հետևաբար անվտանգ են բժշկական պրակտիկայում օգտագործվելու համար:

**S. S. Hovakimyan, H. M. Amirkhanyan,
academician K.G. Karageuzyan, E. H. Chukhajyan**

Effect of Newly Synthesized Compounds on Some Parameters of the Coagulation System

It is shown that the newly synthesized chloride- and bromine-containing drugs having analgesic and antitumor activity, have weak anticoagulant effect. Therefore they are safe for use in medical practice.

Литература

1. *Mosesson M.W.* – Thromb Haemost. 2005. V. 3. № 8. P. 1894-1904.
2. *Goodnight S. H., Jr, Hathaway W. E.* In: Disorders of Hemostasis and Thrombosis. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill. 2001. P.3-19.
3. *Hoffman M.* – J. Thromb Thrombolysis. 2003. V. 16. № 1-2. P.17-20.
4. *Чухаджян Э. О., Айрапетян Л. В., Чухаджян Эл. О., Паносян Г. А.* – ХГС. 2010. № 2. С. 187-194.
5. *Геворкян А. Р.* – Арм. хим. ж. 2004. Т. 57 № 3. С. 50-55.
6. *Чухаджян Э.О., Габриелян А.С., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К. Г., Паносян Г.А.* – ХГС. 2009. № 11. С. 1622-1628.
7. *Чухаджян Э. О., Габриелян Г. Л., Бабаян А. Т.* – ЖОрХ. 1978. Т. 14. Вып. 12. С. 2502-2504.
8. *Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К. Г., Бабаян А. Т.* - ХГС.1991.№ 6. С. 759-762.
9. А.С. №1045590 (СССР) “Бромистый бензо(a.c.-5,6':6')ди(2,2-пентаметиленизоиндолиний), обладающий гипотензивной активностью" (А.Т. Бабаян, Э.О. Чухаджян, Д.Н. Лазарева, Р.Н. Абдуллина, Ф.С. Зарудий) – приоритет изобретения 12 января 1982 г.
10. А.С. №1372883 (СССР) “Бромистый 2,2-пентаметиленнафт[f]изоиндолиний, обладающий кардиотоническим действием" (А.Т. Бабаян, Э.О. Чухаджян, Эл.О. Чухаджян, К.Г. Шахатуни, В.М. Самжелян, Ев.Г. Джанполадян, Ел.Л. Хоецян, Н.Р. Геворкян) – приоритет изобретения 11 июня 1986 г.