

РАДИОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ АЦЕТИЛХОЛИНА

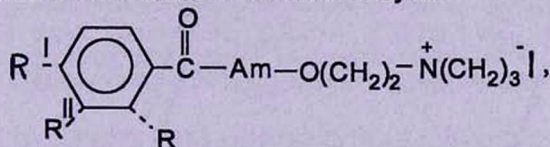
К.П. Григорян

/Центр биофизики, Институт тонкой органической химии НАН РА/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7**Ключевые слова:** аналоги ацетилхолина, холиновые эфиры, протекторы, аминокислоты

В настоящее время исследования по изысканию потенциальных радиопротекторов остаются актуальными. Все чаще в качестве противолучевых средств используются соединения, относящиеся к классам аминокислот и их производных. Это объясняется тем, что модификация структуры противолучевых средств с аминокислотными остатками приводит к значительному снижению токсичности препаратов и уменьшению чувствительности организма к облучению [2,6]. При изучении противолучевых свойств синтетических аналогов нейромедиаторов, в частности соединений, имеющих в качестве исходной молекулы ацетилхолин, было обнаружено, что сам ацетилхолин и другие препараты этой группы, имеющие четвертичный атом азота, обладают некоторым радиозащитным действием [1,4,5]. Можно предполагать, что сочетание в одной структуре высокоактивных медиаторов нервной системы — ацетилхолина [6] и β -аланина [3] может привести к увеличению холиномиметической активности и, следовательно, к проявлению радиозащитных свойств вновь синтезированных аналогов ацетилхолина, т.е. холиновых эфиров N-защищенных аминокислот. С этой целью нами осуществлен синтез холиновых эфиров N-защищенного- β -аланина.

Материал и методы

Синтезированные нами холиновые эфиры N-защищенного- β -аланина содержат алкокси радикалы соответственно в орто- (R) или пара- (R') положениях, м-нитро (R'') или орто-хлор (R) группы в бензоильном остатке молекулы:

где Am= β -аланин,R = $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}-$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-$, Cl; R', R''=H;R' = $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}-$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-$; R, R''=H;R'' = NO_2 ; R, R' = H.

Синтез холиновых эфиров N-защищенного- β -аланина и изучение их физико-химических характеристик осуществлен в Институте тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна.

Определение радиопротекторных свойств холиновых эфиров N-защищенного- β -аланина проводили на крысах линии Вистар обоих полов массой 180–200г. Животных подвергали общему равномерному облучению на рентгеновском аппарате РУМ-17 в дозе 8 Гр, при напряжении 210 кВ, силе тока 13 мА с дополнительным фильтром 0,5 мм Cu+1,0 мм Al; кожно-фокусное расстояние — 60 см, мощность дозы — 4,5 Гр/мин. Холиновые эфиры N-защищенной аминокислоты вводили из расчета 20 мг/кг массы тела внутривенно за 15–20 мин до облучения. О противолучевом действии препаратов судили по проценту выживаемости облученных животных к 30-м суткам и по средней продолжительности жизни животных.

Результаты и обсуждение

На рисунке и в таблице приведены данные выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных при действии холиновых эфиров N-защищенного β -аланина.

Как видно из таблицы, определенным радиозащитным действием обладают холиновые эфиры орто-пропокси- и орто-бутоксид-бензоил- β -аланина, которые увеличивают выживаемость животных на $10 \pm 5,3$ и $20 \pm 2,4\%$ по сравнению с контролем (при абсолютной смертности в контрольной группе) (препараты 1, 2). Радиозащитная активность уменьшается до $3,4 \pm 2,9\%$ (препараты 3, 4) или исчезает (препараты 5, 6) при переходе от о-алкокси- к п-алкокси-о-хлор- и м-нитро- производным бензойной кислоты. Как видно из таблицы, средняя продолжительность жизни в контрольной группе животных составляет $8,4 \pm 0,8$ суток. При действии холиновых эфиров орто- и пара-алкоксибензоил- β -аланина наблюдается удлинение средней продолжительности жизни животных до $11,0 \pm 1,24$ — $11,4 \pm 1,37$ суток (на $30,95 \pm 2,4$ — $35,7 \pm 1,9\%$ по сравнению с контролем) (препараты 1, 2, 4, 5). Однако холиновый эфир орто-хлор-бензоил- β -аланина (препарат 3) является слабоактивным, а холиновый эфир мета-нитро-бензоил- β -аланина (препарат 6) — неактивным.

Таблица

Выживаемость и средняя продолжительность жизни облученных крыс (8 Гр) при предварительном внутрибрюшинном введении холиновых эфиров N-защищенного β -аланина

Препарат	Число крыс	Выжив., %	Средняя продолж. жизни	
			дни	%
1. орто-пропокси-	30	$10 \pm 5,3$	$11,0 \pm 1,24^*$	$30,95 \pm 2,4^*$
2. орто-бутоксид-	30	$20 \pm 2,4$	$11,0 \pm 1,63^*$	$30,95 \pm 2,5^*$
3. орто-хлор	30	$3,4 \pm 2,9$	$8,7 \pm 1,06$	$3,57 \pm 2,4$
4. пара-пропокси-	30	$3,4 \pm 2,9$	$11,4 \pm 1,37^*$	$35,7 \pm 1,9^*$
5. пара-бутоксид-	30	0	$11,2 \pm 1,60^*$	$33,3 \pm 5,2^*$
6. мета-нитро	30	0	$8,2 \pm 1,08$	0
7. Контроль на облучение	50	0	$8,4 \pm 0,8$	

* $P < 0,05$

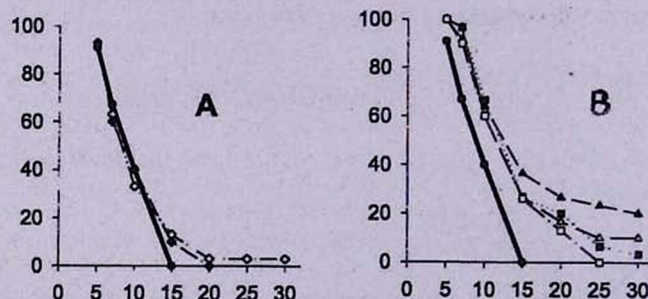


Рис. Влияние холиновых эфиров N-защищенного β -аланина на выживаемость крыс после рентгеновского облучения в дозе 8 Гр на 30-е сутки.

По оси абсцисс — продолжительность жизни после облучения крыс, сутки; по оси ординат — процент выживших крыс.

А: • — контроль; ◐ — холиновый эфир мета-нитро-бензоил- β -аланина; ◑ — холиновый эфир орто-хлор-бензоил- β -аланина.

Б: • — контроль; ◐ — холиновый эфир орто-пропокси-бензоил- β -аланина; ◑ — холиновый эфир орто-бутоксид-бензоил- β -аланина; ◒ — холиновый эфир орто-пропокси-бензоил- β -аланина; ◑ — холиновый эфир орто-бутоксид-бензоил- β -аланина.

На рисунке (А) приведены кривые выживаемости облученных животных при действии холиновых эфиров N-защищенного- β -аланина. Как видно из рисунка, в контрольной группе к 15-м суткам после облучения наблюдается 100% гибель подопытных животных, при этом средняя продолжительность жизни контрольных животных равнялась $8,4 \pm 0,8$ су-

ток. Приблизительно такой же эффект наблюдается при действии холиновых эфиров метанитро- и орто-хлор-бензоил-β-аланинов. Гибель подопытных животных в обоих случаях в основном наблюдается, как и в контроле, между 3–15-ми сутками, т.е. в ходе развития острой лучевой болезни [5]. При применении м-нитро производного 100% гибель животных происходит на 20-е сутки, а о-хлор производное сохраняет слабую радиозащитную активность. Из рисунка (Б) видно, что холиновые эфиры орто- и пара-бутоксibenzoил-β-аланина к 15-м суткам (в контроле 100% смертность) повышают выживаемость животных на 26,6 и 36,4% соответственно. На 30-е сутки при применении холинового эфира с орто-бутокс-радикалом живыми остаются 20±2,4% животных, с орто- и пара-пропокси-радикалами — 3,4±2,9% и с пара-бутокс радикалом наблюдается абсолютная смертность.

Проведенные исследования позволяют выявить определенную взаимосвязь между химической структурой холиновых эфиров N-защитенного β-аланина и радиозащитной активностью. Среди изученных веществ слабую противолучевую активность проявляют холиновые эфиры орто-алкокси-бензоил-β-аланина, в частности холиновый эфир орто-бутоксibenzoил-β-аланина, который повышает выживаемость животных на 20±2,4%. Замена алкокси радикала из орто-положения в пара-положение бензоильного кольца снизила (препарат 4) или лишила (препарат 5) препараты радиозащитных свойств.

Однако под действием холиновых эфиров с алкокси радикалами как в орто-, так и пара-положениях повышается как выживаемость животных (до 36,4%) в ходе развития острой лучевой болезни (к 3–15-м суткам), так и средняя продолжительность жизни животных к 30-м суткам (30,95±2,4 — 35,7±5,2%). Введение нитро группы в мета положение и хлора в орто положение бензоильного кольца приводило к утрате противолучевых свойств препаратов.

Так как при действии холиновых эфиров орто- и пара-алкокси-бензоил-β-аланинов увеличивается как средняя продолжительность жизни, так и выживаемость облученных животных, особенно в период острой лучевой болезни, можно предположить, что исследования в этом направлении являются перспективными в плане возможности синтеза структурных аналогов ацетилхолина, обладающих выраженным радиозащитным эффектом.

Поступила 26.01.00

ԱՅԵՏԻԼԽՈՒԼԻՆԻ ՍՏՐՈՒԿՏՈՒՐԱՅԻՆ ՆՍԱՆԱԿՆԵՐԻ ՀԱԿԱՃԱՌԱԳԱՅԹԱՅԻՆ ՎԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կ.Պ. Գրիգորյան

Ուսումնասիրվել է աղետի խոլինի մնացորդների N-օրթո-, պարա-ալկոքսի-, մեթա-միտրո-, օրթո-ընթ-բենզոիլ-β-ալանինի խոլինային էսթերների հակաճառագայթային հատկությունները: Յույց է տրված, որ օրթո- և պարա-ալկոքսի-բենզոիլ-β-ալանինի խոլինային էսթերները մեծացնում են ճառագայթահարված կենդանիների կյանքի միջին տևողությունը 30,95±2,4 — 35,7±1,9%-ով, իսկ օրթո-ալկոքսի-բենզոիլ-β-ալանինի խոլինային էսթերները ցուցաբերում են բոլոր արտահայտված հակաճառագայթային ալկոքսի-վորումը մեծացնելով ճառագայթահարված կենդանիների ապրելու միջին տևողությունը 10±5,3 — 20±2,4%-ով:

RADIOPROTECTIVE PROPERTIES OF STRUCTURAL ANALOGUES OF ACETYLCHOLINE

K.P. Grigorian

The radioprotective properties of structural analogues of acetylcholine: choline ethers of N-ortho- and para-alkoxy-, ortho-chlor- and meta-nitro-benzoyl-β-alanines were investigated. It was shown that choline esters of ortho- and para-alkoxy-benzoyl-β-alanines increase mean duration of life of the irradiated animals by 30,95±2,4 — 35,7±1,9%. Choline esters of ortho-alkoxy-benzoyl-β-alanines have poorly expressed radioprotective properties increasing survival duration of the irradiated animals by 10±5,3 — 20±2,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В.* Радиопротекторы: структура и функция. Киев, 1989.
2. *Казарян С.А., Григорян К.П., Айрапетян С.Н. и др.* Хим. фармацевт. ж., 1995, (29), с.11.
3. *Ковалева Г.В.* Фармакология и клиническое применение нейрореактивных аминокислот и их аналогов. Волгоград, 1985.
4. *Костюковский Я.Л., Владимиров В.Г., Стерильников Ю.Е. и др.* Радиобиология, 1971, (11), с.141.
5. *Семенов Л.Ф.* Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. М., 1967.
6. *Суворов Н.Н., Шапков В.С.* Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений. М., 1975.