

Одним из современных направлений органической химии является создание методов синтеза и изучение свойств биологически активных веществ (БАВ). Выбор аминокислот, в том числе ненасыщенных или α , β -дегидроаминокислот, в качестве основы для создания БАВ сделала сама природа [6]. Аминокислоты являются соединениями, входящими в состав белков и играющими важнейшую роль в биохимических процессах. В последнее время наблюдается новый подъем интереса к химической модификации известных лекарственных препаратов и вновь синтезируемых соединений природными аминокислотами. Присоединение фармакофорных групп к аминокислотам в ряде случаев позволяет получить препараты, обладающие высокой биологической активностью, а использование аминокислот в качестве транспортной функции способствует повышению избирательности действия и снижению токсичности лекарственных препаратов [6].

Вместе с тем все еще отсутствуют сведения относительно воздействия холиновых эфиров и амидов N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот на изменение показателей свободных Т3 и Т4 в крови крыс в условиях патологии ЩЖ типа СНТ. Учитывая вышесказанное, нами в данных сериях экспериментальных исследований проведено иммуноферментное изучение изолированного воздействия сверхмалой дозы (СМД) 10^{-17} М 16 синтезированных производных холина, относящихся к холиновым эфирам N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот (ХЭА), на изменение референсных диапазонов концентрации (РДК) свободных ТГ: Т3 и Т4 в сыворотке крови двенадцатимесечных крыс при экспериментальной дисфункции ЩЖ типа СНТ.

Материал и методы. В настоящем исследовании проведен синтез 16 ХЭА. Более подробно с методом синтеза ХЭА можно ознакомиться в исследовании [7]. Были получены следующие химические соединения:

- 1) холиновый эфир N-(4-бромбензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ1);
- 2) холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ2);
- 3) холиновый эфир N-(4-метоксибензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ3);
- 4) холиновый эфир N-(3-бромбензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ4);
- 5) холиновый эфир N-(2-хлорбензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ5);
- 6) холиновый эфир N-бензоил-O-изопропил- α , β -дегидротирозина (ХЭ6);
- 7) холиновый эфир N-(2-бромбензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ7);
- 8) холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-3, 4 диоксиметилен- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ8);
- 9) холиновый эфир N-бензоил-O-метил- α , β -дегидротирозина (ХЭ9);
- 10) холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-O-изопропил- α , β -дегидротирозина (ХЭ10);

- 11) холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-4-хлор- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ11);
- 12) холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-О-метил- α , β -дегидротирозина (ХЭ12);
- 13) холиновый эфир N-бензоил- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ13);
- 14) холиновый эфир N-(4-изобутоксibenзоил)-О-изопропил- α , β -дегидротирозина (ХЭ14);
- 15) холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)-О-метил- α , β -дегидротирозина (ХЭ15);
- 16) холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- α , β -дегидротирозина (ХЭ16).

Биохимические исследования проведены на 210 двенадцатимесячных крысах-самцах (линии Вистар, массой 180 – 200 г). СНТ вызывали путём каждодневных внутримышечных инъекций подопытным крысам в течение 7 дней СМД 10^{-3} М препарата «Пропилтиоурацил».

СМД ХЭА 10^{-17} М и препарата «Пропилтиоурацил» 10^{-3} М были получены многостаканным методом С. Ганемана по методике, подробно описанной в работе [8]. Животные были разделены на 3 подопытные группы: 1) интактные животные – 20 шт.; 2) животные с СНТ, не получавшие каждодневные изолированные внутримышечные инъекции ХЭА – 30 шт.; 3) животные с СНТ, получавшие изолированные внутримышечные инъекции ХЭ1 – ХЭ16 в СМД 10^{-17} М в течение 14 дней – 160 шт. (по 10 шт. на каждый эфир). У всех 210 крыс были проведены декапитация и сбор крови. В сыворотке с помощью иммуноферментного метода анализа (ИФА) определялись РДК свободных Т3 и Т4 по алгоритму, подробно описанному в наших предыдущих статьях [9, 10]. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных показал, что у крыс 2-й подопытной группы происходит резкое снижение уровней свободного Т3 и свободного Т4 в сыворотке крови (по сравнению с интактными животными). Установленная закономерность свидетельствует о стойком наличии у крыс 2-й подопытной группы патологического состояния ЩЖ – СНТ. Как видно из данных, представленных в табл. 1, 2, изолированное применение в течение 2 послеоперационных недель СМД 10^{-17} М ХЭА способствует восстановлению практически до нормы показателей РДК свободных ТГ в сыворотке крови крыс в условиях СНТ.

Анализируя данные, представленные в табл. 1, можно сделать вывод о том, что в целом имеется положительный эффект от изолированного воздействия СМД 10^{-17} М ХЭА, наиболее выраженный при воздействии ХЭ6. Под действием вышеотмеченной СМД данного соединения наблюдается ярко выраженная нормализация РДК свободных ТГ в условиях тиреоидной патологии типа СНТ у крыс. Что же касается других использованных в данной серии исследований химических соединений, относящихся к ХЭА, то их применение в условиях СНТ оказывает менее выраженный протекторный эффект в отношении РДК свободных ТГ. Полученные дан-

Таблица 1

Референсные диапазоны концентрации свободных трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови у крыс в норме (столбцы 1, 2) и при синдроме низкого трийодтиронина, до (столбцы 3, 4) и после (столбцы 6, 7) воздействия сверхмалой дозы 10^{-17} М ХЭ1 – ХЭ8

свТ3 (инт.) нг/мл	свТ4 (инт.) мкг/мл	свТ3 (СНТ) нг/мл	свТ4 (СНТ) мкг/мл	ХЭА	свТ3 (СНТ+ ХЭ) нг/мл	свТ4 (СНТ+ ХЭ) мкг/мл
2.4	4.5	0.6	1.1	ХЭ1	1.5	2.9
				ХЭ2	1.5	2.4
				ХЭ3	1.3	2.7
				ХЭ4	1.0	1.9
				ХЭ5	1.7	2.6
				ХЭ6	2.2	4.3
				ХЭ7	1.6	2.8
				ХЭ8	1.3	2.9

Примечание. свТ3 – свободный трийодтиронин, свТ4 – свободный тироксин, ХЭ – холиновые эфиры, ХЭА – холиновые эфиры N-замещённых- α , β -дегидро-аминокислот, инт. – интактные животные, СНТ – синдром низкого трийодтиронина.

ные подтверждают наши результаты относительно протекторной роли ХЭА при тиреоидных патологиях разной степени интенсивности [11, 12], а также электрофизиологические исследования в отношении изменения электрической активности одиночных интернейронов и мотонейронов СМ у крыс под действием указанных соединений [13, 14].

Таблица 2

Референсные диапазоны концентрации свободных трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови у крыс в норме (столбцы 1, 2) и при синдроме низкого трийодтиронина, до (столбцы 3, 4) и после (столбцы 6, 7) воздействия сверхмалой дозы 10^{-17} М ХЭ9 – ХЭ16

свТ3 (инт.) нг/мл	свТ4 (инт.) мкг/мл	свТ3 (СНТ) нг/мл	свТ4 (СНТ) мкг/мл	ХЭА	свТ3 (СНТ+ ХЭ) нг/мл	свТ4 (СНТ+ ХЭ) мкг/мл
2.4	4.5	0.6	1.1	ХЭ9	2.2	4.4
				ХЭ10	2.0	4.2
				ХЭ11	1.2	2.3
				ХЭ12	2.1	4.3
				ХЭ13	1.3	2.0
				ХЭ14	2.3	4.2
				ХЭ15	2.3	4.1
				ХЭ16	2.5	4.5

Примечание. Обозначения в таблице те же, что и в табл 1.

В табл. 2 представлены результаты экспериментов, иллюстрирующие корректирующие особенности воздействия СМД 10^{-17} М других синтезированных ХЭА в условиях СНТ. В данной группе БАВ наибольшей восстановительной активностью в отношении РДК свободных ТГ в сыворотке крови крыс в условиях СНТ обладают СМД 10^{-17} М холиновых эфиров дегидротирозина, в частности ХЭ9, ХЭ10, ХЭ12, ХЭ14, ХЭ15. Наивысшим протекторным действием в данном аспекте обладает ХЭ16.

Подводя итоги проведенных серий исследований, можно прийти к заключению, что в условиях тиреоидной патологии типа СНТ наибольшим восстановительным действием в отношении РДК свободных ТГ в сыворотке крови крыс обладают холиновые эфиры дегидротирозина в СМД 10^{-17} М, что в дальнейшем может служить предпосылкой для создания на их основе лекарственных препаратов с целью терапии специфического заболевания ЩЖ типа СНТ.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА

Член-корреспондент НАН РА В. О. Топузян, Т. С. Хачатрян

Коррекция синдрома низкого трийодтиронина у крыс посредством холиновых эфиров N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот

Обсуждается вопрос изолированного применения холиновых эфиров N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот у крыс в условиях синдрома низкого трийодтиронина. Полученные результаты свидетельствуют о протекторном эффекте данных химических соединений в процессах изменения концентрации свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс при наличии синдрома низкого трийодтиронина.

ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Վ. Օ. Թոփուզյան, Տ. Ս. Խաչատրյան

Ցածր տրիյոդթիրոնինի սինդրոմի շտկումը առնետների մոտ N-տեղակալված- α , β -դեհիդրոամինոթթուների խոլինի էթերի միջոցով

Քննարկվել է N-տեղակալված- α , β -դեհիդրոամինոթթուների խոլինի էթերի կիրառումը առնետների մոտ ցածր տրիյոդթիրոնինի սինդրոմի պայմաններում: Ստացված արդյունքները վկայում են տվյալ քիմիական միացությունների պաշտպանիչ էֆֆեկտի մասին ազատ թիրեոիդ հորմոնների բաղադրության վրա առնետների արյան շիճուկում ցածր տրիյոդթիրոնինի սինդրոմի առկայության դեպքում:

Corresponding member of NAS RA V. O. Topuzyan, T. S. Khachatryan

N-Substituted- α , β -Dehydroaminoacids Choline Ethers in Low Triiodothyronine Syndrome in Rats

The question of the isolated application of N-substituted- α , β -dehydroaminoacids choline ethers in rats in the conditions of a syndrome of low triiodothyronine is discussed in the series of experiments. The results show the protector effect of the yielded

chemical substances in processes of a concentration change of the free thyroid hormones in rats blood serum in the presence of a syndrome a low triiodthyronine.

Литература

1. *Киприян Т. К., Топузян В. О., Карапетян И. Р., Хачатрян Т. С.* – ДНАН РА, 2009. т. 109. № 2. С. 183 – 188.
2. *Левит Г. Л., Радина Л. Б., Краснов В. П.* – Хим. фарм. ж. 1995. Т. 29. № 8. С. 5 – 18.
3. *Мнджоян О. Л., Топузян В. О.* – Успехи химии. 1981. Т. 10. № 12. С. 2198 – 2211.
4. *Никитин С. А.* Аналитическая гомеопатия. Курс лекций по теории и практике применения гомеопатических средств. М. Высшая школа, 2000 С. 1 – 72.
5. *Ткачук В. А.* – Соросовский образовательный журнал. 1998. № 6. С. 5 – 10.
6. *Топузян В. О.* – Химический журнал Армении. 2007. Т. 60. № 4. С. 731 – 748.
7. *Хачатрян Т. С.* – Современные научные исследования и инновации. – Октябрь, 2012. [Эл. ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/10/17937>.
8. *Хачатрян Т. С., Авакян А. Э., Топузян В. О.* – Современные научные исследования и инновации. Август. 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/08/16439>.
9. *Хачатрян Т. С., Топузян В. О.* – ДНАН РА. 2013. Т. 113. № 3. С. 290 – 294.
10. *Хачатрян Т. С., Топузян В. О.* – ДНАН РА. 2013. Т. 113. № 1. С. 69 – 73.
11. *Хачатрян Т. С., Топузян В. О., Карапетян И. Р., Арутюнян Э. Ю., Киприян Т. К.* – Биолог. журн. Армении. 2009. Т. 61. № 2. С. 53 – 56.
12. *Широкова В. И., Голоденко В. И., Демин В. Ф.* – Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2005. № 6. С. 68 – 72.
13. *Annis G. S., Eley D. D.* – Biochem J. 1953. V. 53. № 1. P. 34 – 36.
14. *Grigoryan H. A., Hambardzumyan A. A., Mkrtchyan M. V., Topuzyan V. O., Halebyan G. P., Asatryan R. S.* – Chem. Biol. Interact. 2008. 171(1). P. 108 – 116.
15. *Wémeau J. L., Lefebvre J., Linquette M.* – Nouv. Presse Med. 1979. V. 8. № 6. P. 415 – 419.