

БИОХИМИЯ

УДК 678.048: 544.77.052.21:547.29.054.4: 547.1-32-304.2

**М. М. Халатян, С. С. Овакимян, А. Г. Мелконян,
член-корреспондент НАН РА В. О. Топузян**

Об антиоксидантной активности и влиянии на свертывающую систему крови некоторых амидов N-бензоил- α , β -дегидроаминокислот

(Представлено 1/IV 2019)

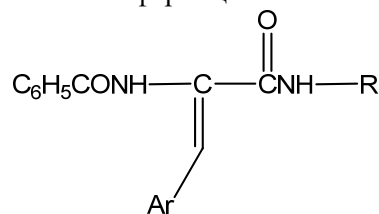
Ключевые слова: *перекисное окисление липидов, свертывание крови, амиды аминокислот.*

В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что различные изменения фосфолипидного (Фл) компонента клеточных мембран являются существенным звеном и даже пусковым фактором, инициирующим молекулярную дезорганизацию и последующую деструкцию мембранных структур при различных патологических состояниях. Среди механизмов расстройств метаболизма Фл значительная роль принадлежит их перекисному окислению [1, 2]. Процессы свободно-радикального окисления (СРО) липидов носят общебиологический характер и являются при их резкой активации универсальным механизмом повреждения клеток на уровне мембран, облегчая обмен Фл между двумя монослоями [3].

При изучении различных патологических нарушений необходимо исследовать изменения свертывающей системы крови, физиологическая функция которой состоит в том, что она путем массивного тромбообразования микрососудов в зоне воспаления, вокруг очагов инфекционной деструкции тканей ограничивает их, ослабляет поступление в общий кровоток бактериальных токсинов и продуктов распада. Ускорение липопероксидации, свойственное многим патологическим состояниям, усиливает склонность к тромбозам [4-7]. Антиоксиданты, ограничивая липопероксидацию и сдвиги гемостаза, снижают частоту тромботических осложнений [8].

Исходя из факта образования липидных перекисей во всех тканях при различных патологиях, представляет несомненный интерес изучение влияния некоторых вновь синтезированных соединений на изменение перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для коррекции патологических нарушений необходимо при первичном скрининге лекарственных соединений, обладающих биологической активностью, изучить также некоторые ингредиенты системы свертывания крови. Из них наиболее важными являются: активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), количество фибриногена (Ф-ген).

В данной работе исследованы препараты, синтезированные в лаборатории физиологически активных пептидов и аминокислот Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии [9-12]:



1 - 10

1. R = 4-HOC₆H₄, Ar = C₆H₅
2. R = NH₂, Ar = 4-HO, 3-C₂H₅OC₆H₃
3. R = N=CH-3,4-(HO)₂C₆H₃, Ar = 4-HOC₆H₄
4. R = N=CH-3,4-(HO)₂C₆H₃, Ar = 4-HO, 3-C₂H₅OC₆H₃
5. R = CH₂C₆H₅, Ar = 4-HO, 3-CH₃OC₆H₃
6. R = CH₂C₆H₅, Ar = 4-HO, 3-C₂H₅OC₆H₃
7. R = CH₂CH₂C₆H₅, Ar = 4-HO, 3-C₂H₅OC₆H₃
8. R = CH₂CH₂COOH, Ar = 4-HO, 3-CH₃OC₆H₃
9. R = CH₂CH₂COOH, Ar = 4-HO, 3-C₂H₅OC₆H₃
10. R = CH₂COOH, Ar = 4-HO, 3-C₂H₅OC₆H₃

Материалы и методы. Исследования проводились на 35 беспородных белых крысах-самцах, массой 180-200 г, содержащихся на обычном пищевом рационе. После декапитации изолированные головной мозг и печень промывали физраствором, очищали от кровеносных сосудов и гомогенизировали в трис-НСI буфере (рН 7.4). Уровень липидных перекисей определяли в неферментативной (аскорбатзависимой) системе перекисления по выходу конечного продукта – малонового диальдегида (МДА), образующего с тиобарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена, интенсивность окраски которого регистрировалась спектрофотометрически (при длине волны 535 нм) и соответствовала количеству образовавшейся перекиси [13, 14].

Об антиокислительной активности (АОА) испытуемых соединений судили по процентным изменениям количества МДА в опытных пробах по сравнению с контрольными из расчета на 1 г предварительно определенного количества белка [15]. В табл. 1, 2 приведены результаты исследований, проведенных на мозговом и печеночном гомогенатах. Статистическую обработку проводили с использованием критерия достоверности Фишера–Стьюдента.

Таблица 1

Влияние исследуемых препаратов на содержание МДА (нМ/мг белка) в печени белых крыс

Проба	Контроль, n=3	Опыт	% разницы от контроля
1	7.38±0.12	4.01±0.21	45.7
2	7.15±0.23	6.5±0.20	9.1
3	7.15±0.21	8.15±0.13	-13.0
4	7.15±0.22	6.8±0.17	5
5	7.38±0.18	5.58±0.18	24.4
6	7.38±0.11	7.2±0.14	-2.4
7	7.15±0.18	3.2±0.20	55.2
8	7.15±0.19	0.89±0.15	87.5
9	7.15±0.15	3.01±0.15	58.0
10	7.38±0.23	6.25±0.16	15.3

Таблица 2

Влияние исследуемых препаратов на содержание МДА (нМ/мг белка) в мозговой ткани белых крыс

Проба	Контроль, n=3	Опыт	% разницы от контроля
1	8.45±0.11	6.45±0.14	33.6%
2	8.90±0.12	8.60±0.21	0.4%
3	8.90±0.18	10.00±0.21	-12.0%
4	8.45±0.20	8.40±0.16	-
5	8.45±0.18	7.00±0.18	17.2%
6	8.90±0.18	8.80±0.19	-
7	8.90±0.12	5.90±0.23	33.7%
8	8.90±0.21	3.90±0.23	56.2%
9	8.45±0.13	4.45±0.18	47.4%
10	8.45±0.16	8.00±0.14	0.4%

Изучение влияния исследуемых препаратов на параметры системы свертывания крови проведено на гемокоагуляторе французской фирмы STAGO «Start-4» (табл. 3).

Таблица 3

Влияние исследуемых препаратов на некоторые параметры системы свертывания крови

Параметр	Препарат	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Контроль	Опыт									
ПВ	16.6"	18.7"	16.35"	17.0"	16.4"	17"	16.9"	18.8"	21.3"	18.9"	17.1"
ТВ	14.7"	16.6"	14.7"	15.1"	14.5"	15.6"	15.3"	16.7"	17.7"	17.0"	14.5"
АЧТВ	30"	35"	29.5"	30.8"	29.4"	34"	31.5"	36.7"	35.0"	36.5"	31"
Ф-ген	325	330	325	325	327	335	335	335.0	338.0	334.0	320

Как следует из приведенных таблиц, АОА вновь синтезированных соединений более активно проявляется в печеночной ткани. Препараты № 1, 7, 8 и 9 являются сильными антиоксидантами, препарат № 3 – прооксидантом, препараты № 2, 5, 10 – слабыми антиоксидантами, препараты № 6 и 4 на АОА не действуют.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА
e-mail: vtop@web.am

**М. М. Халатян, С. С. Овакимян, А. Г. Мелконян,
член-корреспондент НАН РА В. О. Топузян**

Об антиоксидантной активности и влиянии на свертывающую систему крови некоторых амидов N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот

Исследованы антиоксидантная активность ряда амидов N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот и их влияние на некоторые параметры системы свертывания крови. Найдены вещества, которые обладают антиоксидантными свойствами, как и антикоагулянтной активностью.

**Մ. Մ. Խալաթյան, Ս. Ս. Հովակիմյան, Ա. Գ. Մելքոնյան,
ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Վ. Օ. Թոփուզյան**

**N-բենզոիլ- α,β -դեհիդրոամինաթթուների որոշ ամիդների ազդեցությունը
հակաօքսիդանտային ակտիվության և արյան մակարդեղիության վրա**

Ուսումնասիրվել են N-բենզոիլ- α,β -դեհիդրոամինաթթուների մի շարք ամիդների հակաօքսիդանտային ակտիվությունն ու արյան մակարդեղիության որոշ ցուցանիշ-

ներ: Հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք օժտված են հակաօքսիդանտ հատկություններով, ինչպես նաև ունեն հակամակարդիչ ազդեցություն:

**M. M. Khalatyan, S. S. Hovakimyan, A. G. Melkonyan,
corresponding member of NAS RA V. O. Topuzyan**

**On the Antioxidant Activity of Some Amides N-benzoyl- α ,
 β -dehydroamino Acids and Their Effect on Blood Coagulation System**

We studied some parameters of the blood coagulation system and lipid peroxidation of amides N-benzoyl- α , β -dehydroamino acids. There was identified some compounds with a strong antioxidants which are also have anticoagulant effects.

Литература

1. *Dinis T. C., Almedia H. M.* – Atch. Biochem., Biophys. 1993. V. 301. № 2. P. 256-264.
2. *Alessio H. M.* – Med. Sci. Sports Exerc. 1993. V. 25. № 2. P. 224.
3. *Ерин А. Н., Гуляева Н. В., Никушкин Е. В.* – Бюлл. эксп. биол. и мед. 1994. №10. С. 343-348. 1994.
4. *Владимиров Ю. А.* – Вестник РАМН. 1998. № 7. С. 43-51.
5. *Antoniades C., Tonsoulis D., Tantalouris C. et al.* – Tromb. Haemost. 2003. № 89. P. 990-995.
6. *Banfi C., Camera M., Giandomenico G. et al.* – Tromb. Haemost. 2003. № 89. P. 544-553.
7. *Laroia S. T., Ganti A. K., Laroia A. T. et al.* – Int. J. Cardiol. 2003. № 88. P.1-9.
8. *Бышевский А. Ш., Галян С. Л., Полякова В. А. и др.* – Тромбоз, гемостаз, реология. 2003. № 1. С. 53-58.
9. *Топузян В. О., Халатян М. М., Оганесян А. А. и др.* В сб. материалов V науч. конф. Арм. хим. о-ва «Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии». Ереван. 2017. С. 126.
10. *Топузян В. О., Халатян М. М., Оганесян А. А. и др.* – Хим. ж. Армении. 2017. Т. 70. № 3. С. 357-367.
11. *Топузян В. О., Халатян М. М., Оганесян А. А. и др.* – Хим. ж. Армении. 2018. Т. 71. № 1-2. С. 161-172.
12. *Халатян М. М.* – Хим. ж. Армении. 2018. Т. 71. № 3. С. 341-351.
13. *Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И., Козлов А. В.* Свободные радикалы в живых системах. М. ВИНТИ. 1991. Т. 29. С. 126-130.
14. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М. Наука. 1972. 252 с.
15. *Lowry D. H., Razenbough N. J., Farr A. L., Rohdall R. J.* – J. Biol. Chem. 1951. V. 193. P. 265-269. 1951.