

*А. А. Давыдова, И. Н. Медведский*

## **ВЛИЯНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО ЭКРАНИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОФЕНОЛА И ПИРОКАТЕХИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА**

*Научный руководитель канд. мед. наук, доц. А. В. Волчек*

*Кафедра фармакологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** *Соединения аминифенола и пирокатехина обладают выраженной антикоагулянтной активностью in vitro, однако их эффект значительно уступает гепарину.*

**Ключевые слова:** *аминифенола, пирокатехин, производные аминифенола, производные пирокатехина, плазменный гемостаз.*

**Resume.** *Pyrocatechin and aminophenol derivatives show a significant anticoagulant activity in vitro, but their effect is considerably less than that of heparin.*

**Keywords:** *derivatives of an aminofenol and pyrocatechin, derivative aminofenol, pyrocatechin derivatives, plasma hemostasis.*

**Актуальность.** Пространственно экранированные (стерически затрудненные) фенолы – фенольные соединения, бензольное кольцо которых помимо гидроксильных групп содержит объемные алкильные заместители (чаще трет-бутильные). Введение таких заместителей позволяет снизить прочность связи между кислородом и водородом в гидроксигруппе, что приводит к повышению восстановительной способности этих соединений. Появление в структуре фенола и пирокатехина экранирующих заместителей приводит также к изменению физико-химических и биологических свойств производных соединений в сравнении с прототипами. В отличие от фенола и пирокатехина они менее гидрофильны, менее токсичны, обладают большей антиоксидантной и противомикробной активностью, а также противовоспалительными, нейропротекторными, противоопухолевыми свойствами. Способность производных пирокатехина хелатировать ионы железа с образованием стабильных комплексов приводит к снижению пероксидного окисления липидов, индуцированного антрациклиновыми цитостатиками. Вместе с

тем высокие концентрации фенольных соединений оказывают выраженное прооксидантное и токсическое действие *in vivo*, обусловленное окислением исходных соединений в семихиноны и хиноны. При этом интенсифицируется генерация в клетках активных форм кислорода, происходит окисление SH-групп белков и глутатиона,  $\epsilon$ -аминогруппы лизина, повреждение нуклеиновых кислот, нарушается трансмембранный потенциал [1]. Ранее показано, что отдельные экранированные производные аминифенола и пирокатехина обладают выраженной антиоксидантной активностью в клеточных системах и химических тестах, а также противовирусным, ноотропным, иммуномодулирующим действием [2].

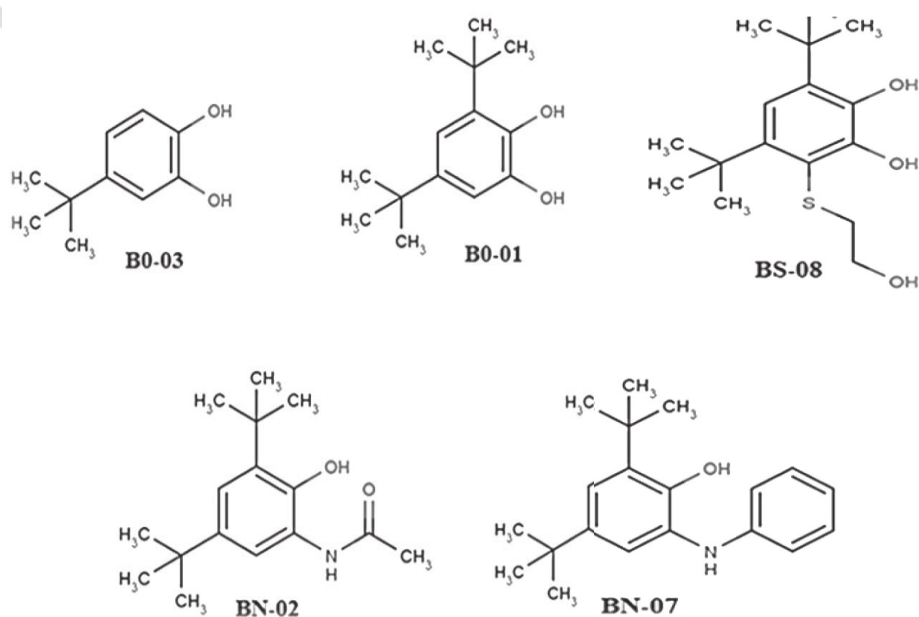
**Цель:** изучить влияние некоторых экранированных производных аминифенола и пирокатехина на показатели плазменного гемостаза, а также провести их сравнительную характеристику.

**Материал и методы.** Реагенты. В работе использовали пространственно экранированные производные пирокатехина и аминифенола (рисунок 1):

- 4-трет-бутил-пирокатехин (BO-03),
- 3,5-ди-трет-бутилпирокатехин (BO-01),
- 3-(2-гидроксиэтилтио)-4,6-ди-трет-бутилпирокатехин (BS-08),
- N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид (BN-02),
- 4,6-ди-трет-бутил-2-фенил-аминифенол (BN-07),

предоставленные кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий БГУ.

Исследования проводились на 4-х канальном гемокоагулометре СТ 2410 фирмы Solar с использованием набора стандартных реагентов для определения АЧТВ [3].

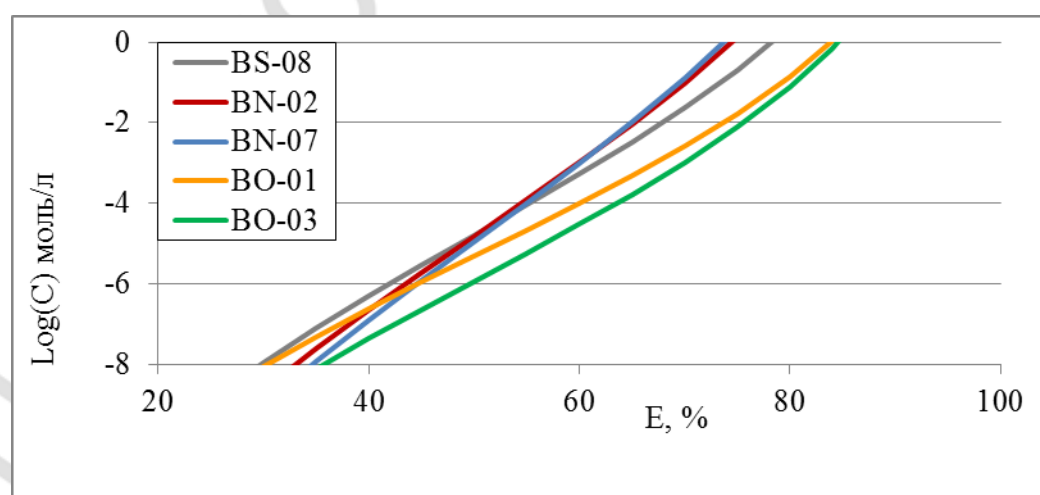


**Рисунок 1** – Производные аминифенола и пирокатехина

Изучение влияния на гемостаз.

Влияние на гемостаз изучали с помощью донорской крови, заготовленной с использованием ЭДТА (Этилендиаминтетрауксусной кислоты) [4]. После 10-минутной инкубации плазмы крови человека, стабилизированной ЭДТА, с добавлением изучаемых соединений в концентрациях  $10^{-4}$  –  $10^{-7}$  М, проводили определение активированного частичного тромбопластинового времени стандартным методом. Проводилось сравнение полученных данных с данными тех же доноров без добавления реагентов, а также данных, полученных при добавлении гепарина (Рисунок 1).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что исследованные производные пирокатехина и аминифенола ВО-03, ВО-01, BS-08, BN-02, BN-07 оказывают сходное ингибирующее действие на процессы плазменного гемостаза в опытах *in vitro*, в микро- и миллимолярных количествах демонстрируя линейную зависимость эффекта от концентрации.



**Рисунок 1** - Кривые концентрация - антикоагулянтный эффект по тесту АЧТВ бестромбоцитарной плазмы (в % от эффекта 0,25 ЕД/мл гепарина)

Значения 50% эффективных концентраций для пространственно экранированных производных пирокатехина (соединения BS-08, ВО-03, ВО-01) оказались равны, М (Рисунок 2) BS-08 –  $1,6 \cdot 10^{-5}$ , ВО-03 –  $1,13 \cdot 10^{-6}$ , ВО-01 –  $4,78 \cdot 10^{-6}$  соответственно.

Значения 50% эффективных концентраций для пространственно экранированных производных аминифенола (соединения BN-07 и BN-02) равны, М (Рисунок 2) BN-07 –  $1,1 \cdot 10^{-5}$ , BN-02 –  $1,5 \cdot 10^{-5}$  соответственно.

Значения максимального эффекта, с (Рисунок 3) Heparin – 290,1, BS-08 – 173,8, ВО-03 – 204,6, ВО-01 – 196,1, BN-07 – 166,6, BN-02 – 164,9.

Сравнивая полученные данные, можно сделать вывод, что минимальная концентрация, которая необходима для получения 50% от максимального эффекта, выявлена у веществ ВО-01, ВО-03, т.е. они являются наиболее активными из представленных веществ. Максимальный антикоагулянтный эффект также наблюдается у веществ ВО-01, ВО-03. Однако все субстанции по активности и эффективности значительно уступают гепарину.

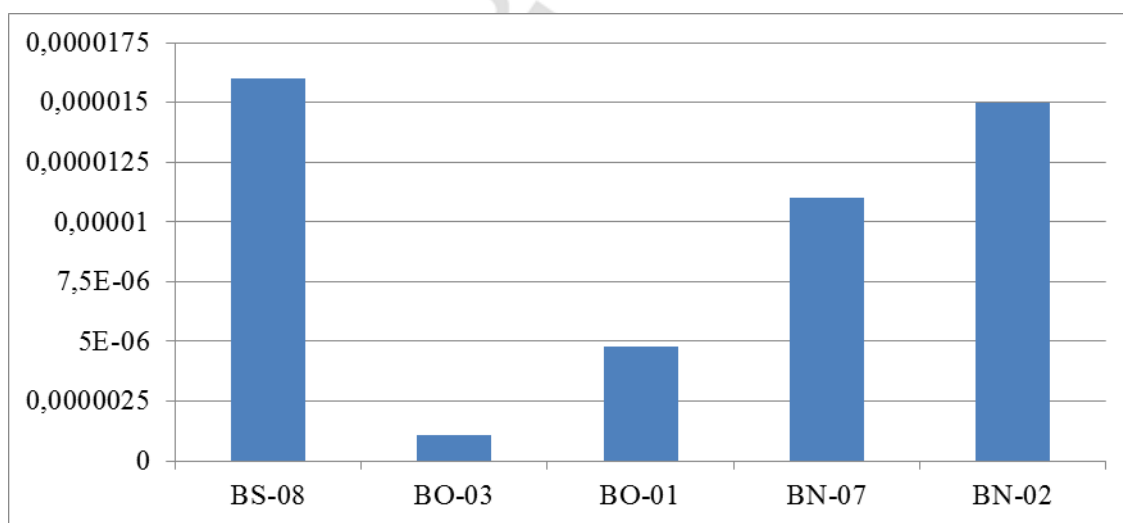


Рисунок 2 - 50% эффективная концентрация

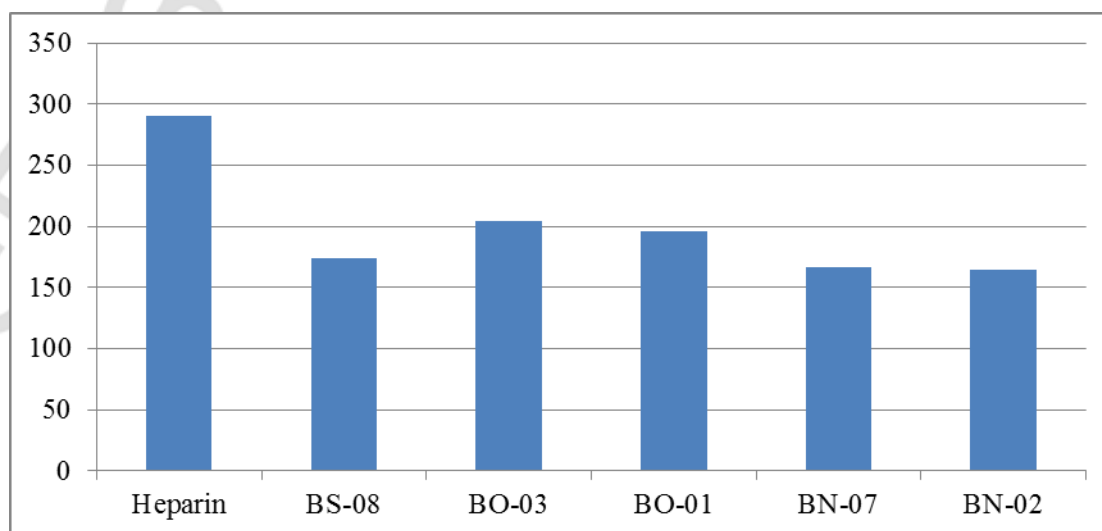


Рисунок 3 – Значения максимального эффекта

Механизм действия изучаемых соединений может быть связан со способностью их хелатировать ионы кальция в плазме крови. Таким образом ингибируется IV фактор свертывания крови, и не происходит образование фибринового сгустка. Другой возможный механизм действия связан с потенциальной способностью производных аминифенола и пирокатехина вызывать

преципитацию белков.

**Выводы:** соединения аминифенола и пирокатехина обладают выраженной антикоагулянтной активностью *in vitro*, однако их эффект значительно уступает гепарину. Полученные сведения расширили представление о фармакологических свойствах этих веществ.

*A. A. Davydova, I. N. Medvedsky*

**INFLUENCE SPATIALLY SCREENED DERIVATIVES OF AMINOFENOL  
AND PYROCATECHIN ON INDICATORS OF THE PLASMA HEMOSTASIS**

*Tutor Associate professor A. V. Volchek*

*Department of Pharmacology*

*Belarusian state medical university, Minsk*

**Литература**

1. Медведский И.Н., Острая токсичность пространственно экранированных производных аминифенола и пирокатехина. / Медведский И.Н., Николаюк О.В., Дубовик Б.В.// Военная фармация и медицинская техника, 2013 – С. 144-146
2. Иммуномодулирующее и антиоксидантное средство. Пат 17006 Республика Беларусь / Полозов Г. И., Дубовик Б. В., Бизунок Н. А., Шадыро О. И./ заявитель и патентообладатель Белорусский Государственный университет № 20110739 заявл. 31.05.2011 опубликовано 30.04.2013 – 7 с/
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы /Баркаган З.С. - М., Медицина, 1988. - 528 с.
4. Руководство по гемостазиологии: (Нормальные и нарушенные функции системы гемостаза. Клинико-лабораторная диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдромов) / Е. П. Иванов. - Мн. : Беларусь, 1991. - 302 с.