

УДК 547-386

ПРОИЗВОДНЫЕ АЦЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОХИМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Е.В. Андрианова, Е.Н. Егорова

Тверской государственной медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г.Тверь
Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики

В статье приведен обзор производных ацетиламиногексановой кислоты, таких как N-ацетил-6-аминогексаноат цинка, этилтиадазолиламид ацексамовой кислоты, N-Ацетил-6-аминогексаноат серебра и N-ацетил-6-аминогексаноат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния. Биохимические эффекты данных производных являются перспективными для создания новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ацетиламидокапроновая кислота, ацексамовая кислота, производные ацексамовой кислоты, соли ацетиламиногексановой кислоты, биохимические эффекты.
DOI 10.26456/vtchem2019.1.19

В настоящее время органические кислоты, к числу которых относится и ацетиламиногексановая кислота (ацексамовая кислота), а также их производные, широко используются в качестве действующих веществ лекарственных препаратов. Представляется перспективным синтез новых производных ацексамовой кислоты с целью создания эффективных лекарственных средств, поскольку ацексамовая кислота и ее производные обладают широким спектром биохимической активности в организме человека.

Ацетиламиногексановая [1] кислота (ацексамовая кислота, АК) является производным аминокaproновой кислоты (рисунок 1).



Р и с . 1 . Химическая структура: а) аминокaproновой кислоты;
б) ацетиламиногексановой кислоты

Аминокaproновая кислота в медицинской практике широко используется в качестве гемостатического средства, благодаря способности блокировать активаторы плазминогена, предотвращая частичный протеолиз последнего и, следовательно, фибринолитическое действие плазмينا.

Ацетиаминогексановая кислота используется как средство, стимулирующее регенерацию кожи, костной ткани. Так, в статье Жидковой Ю.Ю. [2] сообщается, что применение АК уменьшает экссудативные процессы в ране, ускоряет очищение раневой поверхности от некротических масс, активизирует рост грануляционной ткани, стимулирует васкуляризацию и эпителизацию ран, ускоряет срастание переломов костей за счет стимуляции образования костной мозоли.

В литературе описано исследование влияния лекарственной формы ацексамовой кислоты – мази «Ацемин» на репаративные процессы кожи, в ходе которых был доказан стимулирующий эффект данного препарата, проявляющийся в общем сокращении сроков регенерации полнослойных дефектов кожи [3]. Также следует отметить, что лекарственный препарат «Ацемин» на жирной мазевой основе наряду с такими препаратами как крем «Кератан» и бальзам «Спасатель», может использоваться при лечении укушенных участков лица и шеи на вторые-третьи послеоперационные сутки, с целью предотвращения образования корковой поверхности и келоидных рубцов [4]. Экспериментально доказано, что «Ацемин» может использоваться при комплексном лечении заболевания пародонта (25% раствор и 5% мазь на основе ацексамовой кислоты) в смеси с окисью цинка и искусственного дентина в соотношении 1:1. Комплексная терапия с включением мази «Ацемин» заметно купировала активность патологического процесса в околозубных тканях. После двух-трех кратного применения повязок на основе 5% мази уменьшались отечность, гиперемия, кровоточивость десен [5].

Таким образом, ацексамовая кислота обладает широким спектром биологической активности, в связи с этим представляет научный интерес поиск информации об уже существующих производных АК для продолжения синтеза новых ее производных и исследования их биохимических эффектов для патогенетического обоснования терапевтического потенциала, что и стало целью настоящего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время наиболее часто в медицинской практике используется N-Ацетил-6-аминогексаноат цинка (цинковая соль ацексамовой кислоты), прежде всего, как терапевтическое средство при язвенной болезни. Ацексамат цинка уменьшает кислотную и пептическую секрецию, увеличивает секрецию слизи, устраняет уменьшение кровотока, вызванного норадреналином, и благодаря вышеперечисленным эффектам защищает слизистую оболочку от

ульцерозного повреждения, в том числе при курсовом применении аспирина в качестве антиагреганта.

Также экспериментально было доказано, что пероральное введение ацексамата цинка оказывает профилактическое действие на потерю костной массы у стептозотоцин-диабетических крыс *in vivo* [6].

Введение цинковой соли ацексамовой кислоты способствует снижению окислительного стресса и воспаления и сохраняет целостность митохондрий. Предполагается, что цинк, высвобождаемый из соли, способствует усилению регуляции антиоксидантных ферментов. Важно отметить, что эффекты цинковой соли ацексамовой кислоты зависят от дозы, а её избыток не обеспечивает подобного эффекта [7].

Наряду с исследованием цинковой соли ацексамовой кислоты проводились исследования и натриевой соли ацексамовой кислоты, однако, терапевтический потенциал последней не был доказан. Были получены соли кальция и магния с ацексамовой кислотой и запатентованы – патент US 3974215 (1976 год). Однако клинические исследования с использованием данных производных не проводились.

2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)амид N-ацетил-6-аминогексановой кислоты (этилтиадиазолиламид ацексамовой кислоты) известен как новое нестероидное противовоспалительное средство из группы 1,3,4-тиадиазолила [1;8].

Авторы патента №2668966 от 2018 года предоставляют информацию о новых производных ацексамовой кислоты – N-Ацетил-6-аминогексаноате серебра и N-ацетил-6-аминогексаноате 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния [9], указывая на то, что данные комплексные соли стимулируют регенерацию и минерализацию костной ткани при остеопорозе.

В патенте №2664453 (2018 год) указано, что 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноат является биологически активным веществом, обладающим анксиолитическим и ноотропным действием [10].

Для наглядности сравнения структуры все рассмотренные в данной статье производные ацексамовой кислоты приведены в таблице.

Некоторые производные ацетиламиногексановой кислоты

Название	Структура соединения
N-Ацетил-6-аминогексаноат цинка (цинковая соль ε-ацетамидокапроновой кислоты)	
N-Ацетил-6-аминогексаноат натрия (натриевая соль ε-ацетамидокапроновой кислоты)	
N-Ацетил-6-аминогексаноат кальция	
2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)амид N-ацетил-6-аминогексановой кислоты	
N-Ацетил-6-аминогексаноат серебра	
N-ацетил-6-аминогексаноат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния	

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной научной литературы показал, что ацексамовая кислота и ее производные обладают позитивными биохимическими эффектами на ткани организма человека и животных, что обосновывает перспективность синтеза новых производных данной органической кислоты, как

потенциальных действующих веществ, для создания лекарственных средств.

Список литературы

1. Малыгин А.С., Попов Н.С., Демидова М.А., Марасанов С.Б. // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018. № 1. С. 56–63. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10007.
2. Жидкова Ю.Ю., Пеньевская Н.А., Степанова Э.Ф. // Научные ведомости, сер. Медицина. Фармация. 2012. №10 (129), Вып. 18/3. С. 5–10.
3. Петрова М.Б., Хомуло Г.В. // Верхневолжский медицинский журнал. 2011. Вып.4. Том 9. С. 45–48.
4. Резникова А.Е., Агеева Л.В., Савицкая Г.М. [и др]. // Московский центр детской челюстно-лицевой хирургии: 10 лет: результаты, итоги, выводы. М. 2002. С. 137–142.
5. Ключников О.В., Галченко В.М., Подкорытов Ю.М., Ключникова О.Н. // Роль и значение науки и техники для развития современного общества. Волгоград. 2018. «МЦИИ ОМЕГА САЙНС». Часть 4. С. 115–116.
6. Yamaguchi M., Uchiyama S. // *Int J Mol Med*. 2003. Nov;12(5):755-61.
7. Najet Hady Abdallah, Anna Baulies, Ahlem Bouhleb, Mohamed Béjaoui, Mohamed Amine Zaouali, Safa Ben Mimouna, Imed Messaoudi, Jose Carlos Fernandez-Checa, Carmen Garcia Ruiz, Hassen Ben Abdennebi . // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. V.105, P.573–581; doi:10.1016.
8. Демидова М.А., Попов Н.С., Малыгин А.С. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. М. 2018. Т.21. №4. С.12–17. DOI: 10.29296/25877313-2018-04-03.
9. Скачилова С.Я., Ермакова Г.А., Блинова Е.В., Блинов Д.С., Руфова Л.В., Шилова Е.В., Дыдыкин С.С., Коваленко П.С., Желтухин Н.К., Коротыночкин А.В. Комплексные соли ацесамовой кислоты, стимулирующие регенерацию костной ткани, ускоряющие процессы репаративного остеогенеза, стимулирующие минерализацию костной ткани при остеопорозе / Патент на изобретение зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 05.10.2018 г. № 2668966.
10. Богомолова О.А., Демидова М.А., Скачилова С.Я. Производное 3-гидроксипиридина с анксиолитической и ноотропной активностью / Патент на изобретение зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 17.08.2018 г. № 2664453.

ACEXAMIC ACID DERIVATIVES AND THEIR BIOCHEMICAL EFFECTS

E.V. Andrianova, E.N. Egorova

Tver State Medical University, Tver, Russia

The article provides examples of acetamic acid derivatives, such as N-acetyl-6-aminohexanoate zinc (zinc acexamate, ZAC), N-acetyl-6-aminohexanoic acid 2-(5-ethyl-1,3,4-thiadiazolyl) amide (ethyl thiadazolyl amide acexamic acid), silver N-acetyl-6-aminohexanoate and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridinium N-acetyl-6-aminohexanoate, their biochemical effects promising for the use of these derivatives and the synthesis of new derivatives acexamic acid for use as the medicines.

Keywords: an acetylamidocaproic acid, an acexamic acid, acexamic acid derivatives, acetylaminohexanoic acid, biochemical effects.

Об авторах:

АНДРИАНОВА Елена Вячеславовна – аспирант, ассистент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, e-mail: andrianovaalenav@mail.ru

ЕГОРОВА Елена Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, e-mail: enegor@mail.ru

Поступила в редакцию 1 февраля 2019 года