

**«8D10103 -Медицина» мамандығы бойынша  
философия докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған  
Хайитова Малика Давранбековнаның  
«Пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындылары арасынан әлеуетті  
жергілікті жансыздандыратын дәрілік заттарды іздестіру»  
тақырыбындағы диссертациялық жұмысының  
АННОТАЦИЯСЫ**

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі.**

Ауырсыну - бұл әртүрлі патологиялық процестермен, жарақаттармен, медициналық манипуляциялармен және хирургиялық араласулармен бірге жүретін ең көп таралған симптом болып табылады. Осыған байланысты ауырсынуды басу проблемасы бүкіл әлемде өте өзекті тақырып (Ong PM et al., 2017). Сонымен қатар, жергілікті анестетиктердің қолданылуы клиникалық тәжірибеде ұсақ жарақаттардан, биопсиядан ұзақ және күрделі операцияларға дейін кеңінен таралған. Препараттардың бұл тобы жүйке талшықтарының деполяризация процесін тоқтатып, афферентті иннервацияны блоктайды, ауырсыну сезімталдығын басады. Амбулатория жағдайында да, стационарда да медициналық манипуляциялар жүргізу кезінде жергілікті жансыздандыратын дәрі-дәрмектерді қолдану өмір сүру үшін қауіпсіздіктің жоғары деңгейімен және олардың жақсы төзушілігімен қатар жүреді. Алайда, осы топтағы препараттар кейбір жағдайларда анафилактикалық реакцияға дейін нейротоксикалық және кардиотоксикалық түрінде көрінетін жүйелік уыттылықты көрсете алады (Cherobin ACFP et al., 2020), (Kouba DJ et al., 2016). Осы себепті жаңа жоғары тиімді ұзақ әсер ететін және аз уытты жергілікті жансыздандыратын дәрі-дәрмектерді жасау мәселелері және оларды медицинаның әртүрлі салаларында тиімді анестезияға қолдану бүгінгі күні өзектілігін жоғалтпайды. Анестезияға арналған препараттарды әзірлеуге деген қызығушылық жаңа дәрілік заттардың көмегімен қанағаттандырылуы мүмкін дәрігердің қазіргі клиникалық тәжірибесінде оңтайлы тереңдік пен әсер ету ұзақтығын қамтамасыз ету үшін жаңа талаптардың пайда болуына байланысты қайта жандануда (Ю В.К. және басқалар 2011), (Chitilian HV et al., 2013).

Бүгінгі күні тағы бір маңызды проблеманың бірі - жаңа жоғары тиімді аритмияға қарсы препараттарды жасау мәселесі. Жүрек ырғағының бұзылуы, өлімге әкелетін себептердің бірі ретінде, тек ауру және жүрекке уытты әсер ету, электролиттік бұзылулар кезінде ғана емес, сонымен қатар дені сау адамдарда да байқалады (Филлюкова М.В., 2018). Айта кету керек, аритмияны емдеудегі жоғары технологиялық жетістіктерге қарамастан, аритмияға қарсы препараттар терапияның да, профилактиканың да ажырамас бөлігі болып қала береді (Столина М.Л. және басқалар, 2019), (Özcan E.E. et al., 2018). Қолданылатын аритмияға қарсы дәрі-дәрмектердің жеткілікті мөлшері, сондай-ақ клиникалық тәжірибеде осы препараттардың болуы көбінесе қажетті тиімділікті қамтамасыз етпейді. Терапия әртүрлі жанама әсерлер мен асқынулардың даму қаупімен бірге жүреді (Есетова К.У. және басқалар, 2014). Аритмияға қарсы дәрі-дәрмектер жүрек ырғағының бұзылуын өздігінен тудыруы мүмкін, осылайша ырғақты қалпына келтіру немесе жүрек

соғу жиілігін бақылау үшін ұзақ мерзімді терапия жүргізу мүмкіндігін азайтады. Сонымен қатар, қазіргі заманғы аритмияға қарсы дәрі-дәрмектер әртүрлі дәрі-дәрмектермен өзара әрекеттеседі, бұл жағымсыз әсерлердің пайда болу қаупін одан әрі арттырады (Heijman J. et al., 2017). Осылайша, әлемдік медициналық тәжірибеде қауіпсіз және тиімді аритмияға қарсы дәрі-дәрмектерге айқын қажеттілік бар екендігі айқын көрініс табуда. Осыған байланысты белсенділігі жоғары және сонымен бірге уыттылығы төмен аритмияға қарсы дәрі-дәрмектер әзірлеу үшін жаңа қосылыстарды іздеу және ашу осы мәселені шешудің бір бағыты болуы керек (Григорьева С.А. және басқалар, 2016).

Органикалық қосылыстардың ішінде жергілікті жансыздандыратын және аритмияға қарсы белсенділігі бар заттарды синтездеу үшін ең перспективалы - пиперидин мен пиперазин туындылары. Бұл заттар фармакологиялық белсенділіктің кең спектріне ие, бұл оларды қазіргі уақытта жаңа дәрілік препарат-кандидаттарды әзірлеу үшін қолданылатын ең сұранысқа ие қосылыстардың біріне айналдырады (Пралиев К.Д. және басқалар, 2020), (Эфендиева К.М. және басқалар, 2022).

Ұзақ уақыт бойы А.Б. Бектұров атындағы «Химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасының қызметкерлері жаңа модификацияланған туындылар қатарында жергілікті жансыздандыратын дәрі-дәрмектердің мақсатты синтезі саласында жүйелі зерттеулер жүргізіп келеді. Олардың көпшілігінің фармакологиялық қасиеттері ҚазҰМУ фармакология кафедрасында зерттелді. Бұрын жүргізілген зерттеулердің нәтижелеріне сәйкес қосылыстар төмен уыттылығымен және жоғары белсенділігімен ерекшеленеді. Алынған мәліметтер шетелдік және отандық басылымдарда (Пичхадзе Г.М. және басқалар, 2010, 2014), (Насырова С.Р. және басқалар, 2008, 2010), соның ішінде импакт-факторы бар рецензияланған журналдарда (Pichkhadze, G.M. et al., 2016), (Zhumakova S.S. et al., 2021) жарияланды, сондай-ақ Халықаралық конференцияларда баяндалды (Пичхадзе Г.М. және басқалар, 2011). Осы саладағы ғылыми жұмыс жылдары кезінде кафедра 50-ден астам инновациялық патентке қол жеткізді. Зерттеу жүргізу кезінде заттар анықталды, атап айтқанда казкаин, ол негізгі сипаттамалары бойынша практикада кеңінен қолданылатын кейбір жергілікті анестетиктерден асып түседі (Kemelbekov U.S. et al., 2010). Бұл қосылыс барлық клиникаға дейінгі зерттеулерден және клиникалық сынақтардың бірінші кезеңінен өтті (Ресей), оның нәтижелері бойынша екі патент (Патент Ru. №1704415,1996), (Патент РК №3137, 1996) пен авторлық куәлік алынды.

Алынған мәліметтерге байланысты осы қатардағы жаңа жоғары белсенді заттарды іздеу жалғасты, жаңа қосылыстар синтезделді. Бұл зерттеу 16 жаңа қосылыстың жергілікті жансыздандыратын және аритмияға қарсы белсенділігін зерттеуге арналған.

Диссертациялық жұмыс гранттық қаржыландыруды алған жобалар шеңберінде орындалды:

1) Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің AP09563106 «Пиперазин туындылары арасында жаңа жергілікті жансыздандыратын дәрі-дәрмектерді іздеу және фармакологиялық зерттеу»

жобасы бойынша № 0121PK00621, 2021ж.) пиперазин туындыларының жіті уыттылығы мен жергілікті жансыздандыратын белсенділікті зерттеу бойынша зерттеулер орындалды.

2) «Жаңа азотты қосылыстардың фармакологиялық қасиеттерін зерттеу» С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ ЖОО ішіндегі гранты бойынша №0122РКИ0052, 2022-2023 жж.) пиперидин туындыларының жіті уыттылығын, жергілікті жансыздандыратын және аритмияға қарсы белсенділігін зерттеу бойынша эксперименттік жұмыстар жүргізілді.

**Диссертациялық зерттеудің мақсаты:** Пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындыларының ішінде жергілікті жансыздандыратын және аритмияға қарсы қасиеттері бар аз уытты және перспективалы қосылыстарды анықтау.

**Зерттеу міндеттері:**

1) Пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындыларының ең аз уытты қосылыстарын одан әрі терең зерттеу үшін жіті уыттылықты скринингтік зерттеу арқылы анықтау.

2) Инфльтрациялық және өткізгіш анестезия кезінде пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындыларының жергілікті жансыздандыратын белсенділікке скринингтік зерттеулер жүргізу.

3) Бастапқы скринингте анықталған пиперидин мен пиперазиннің ең белсенді туындылары үшін инфльтрациялық және өткізгіш анестезия кезінде жергілікті жансыздандыратын белсенділікке тереңдетілген зерттеу жүргізу.

4) Аритмияға қарсы әсерді жүрек ырғағының бұзылуының әртүрлі модельдерінде ең белсенді қосылыстардың скринингі бойынша зерттеулер жүргізу және иондық каналдарға әсерін бағалау.

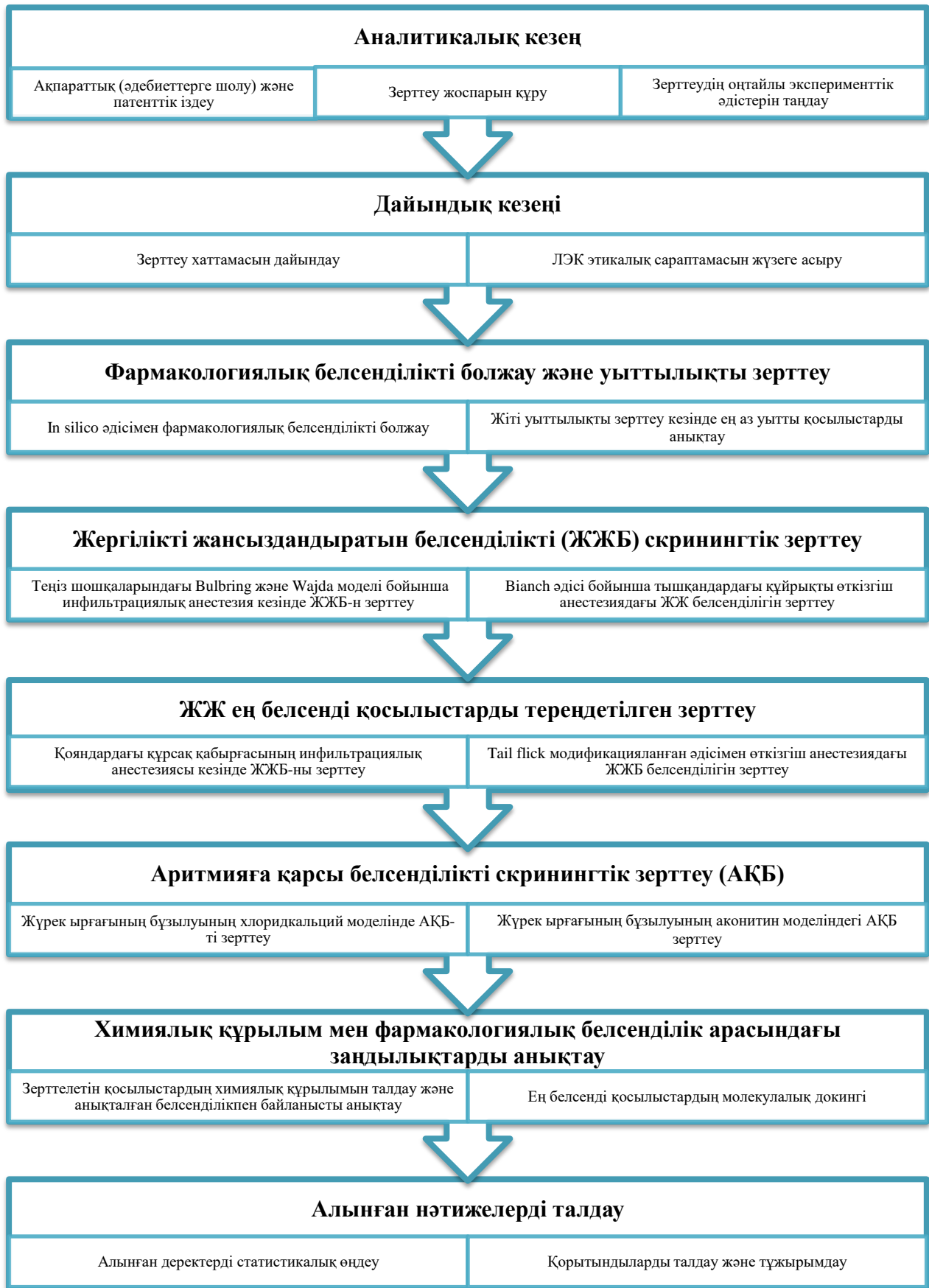
5) Пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындыларының химиялық құрылымы мен фармакологиялық белсенділігі арасындағы негізгі заңдылықтарды анықтау.

**Зерттеу әдістері:** міндеттерге сәйкес пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындыларын зерттеу үшін заманауи реттеуші стандарттарға сәйкес кешенді тәсіл қолданылды. Зерттеу дизайны 1-суретте көрсетілген.

Дизайн бастапқы кезеңде Way2Drug платформасында онлайн PASS бағдарламасы арқылы SwissTargetPrediction онлайн веб-құралын және фармакологиялық белсенділік спектрін пайдалана отырып, ықтимал нысандарды болжау үшін *in silico* әдістерін қолдануды қамтыды.

Эксперимент хаттамасы эксперименттік және басқа да ғылыми мақсаттарда қолданылатын омыртқалы хайуандарды қорғау туралы Еуропалық конвенцияның халықаралық ұсыныстарын ескере отырып жасалған (1986 ж.).

Бұл жұмыста зертханалық тышқандарға және көктамыр ішіне - зертханалық егеуқұйрықтарға зерттелетін қосылыстардың ерітінділерін тері астына бір рет енгізу кезінде жіті уыттылыққа клиникаға дейінгі эксперименттік зерттеулер жүргізілді. Қосылыстардың уыттылығы жануарлардың өлімімен және уланудың жалпы көрінісімен бағаланды. Зерттеу нәтижелері бойынша LD<sub>50</sub> стандартты қатесін анықтаумен есептелді.



1-сурет. Пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындылары арасында әлеуетті жергілікті жансыздандыратын дәрі-дәрмектерді іздеу бойынша диссертациялық зерттеу дизайны.

Жергілікті жансыздандыратын белсенділіктің скринингтік зерттеулері теңіз шошқаларында инфльтрациялық анестезия кезінде Bulbring және Wajda модельдерінде ерітінділерді тері ішіне енгізу арқылы және зертханалық тышқандарда Bianch әдісі бойынша ерітінділерді құйрық аймағына, оның түбінен төмен тері астына енгізу арқылы өткізгіш анестезия белсенділігін зерттеу үшін орындалды.

Bulbring және Wajda моделіндегі тәжірибелердің нәтижелері бойынша әр серияда анестезия индексі, толық анестезия ұзақтығы және анестетикалық әсердің жалпы ұзақтығы тіркелді. Bianch экспериментінің нәтижелері механикалық ауырсыну тітіркендіргішіне реакцияның болмауы түрінде балама түрде ескеріліп, 100% анестезияның болуын көрсетті. Жасырын кезең және анестезияның әсер ету ұзақтығы тіркелді.

Тереңдетілген зерттеу жүргізу үшін электродтарды бекіту орнында зерттелетін ерітінділерді тері ішіне және тері астына енгізгенге дейін және одан кейін электр стимуляторының электр тогының импульстарымен минималды тітіркенуді қолдану кезінде ауырсыну сезімталдығының шегін анықтау арқылы қоянның құрсақ қабырғасының инфльтрациялық анестезиясы әдісі қолданылды. Реакцияның пайда болуы ветеринарлық мультипараметрлік монитордың көмегімен жануардың тыныс алу ырғағы мен амплитудасының өзгеруі түрінде тіркелді. Анестезияның даму уақыты, оның тереңдігі мен ұзақтығы зерттелетін заттың ерітіндісімен инфльтрацияланған тері аймағының электрлік тітіркенуіне реакция шегінің өзгеруімен бағаланды.

Зертханалық егеуқұйрықтардағы tail flick әдісі өткізгіш анестезияны терең зерттеу үшін қолданылды, мұнда құйрықтың проксимальды үштен біріне термиялық әсер ететін оптоэлектронды анальгезиметр шамының шоғырланған сәулесі ноцицептивті ынталандыру ретінде қызмет етті. Бұл зерттеу ерітіндісімен егеуқұйрықтардың құйрық түбіне төрт жағынан біркелкі дәрі егу арқылы анестезияға дейін және одан кейін құйрықтың тартылысының жасырын кезеңін тіркеді. Құйрықтың тартылыс рефлексінің жасырын кезеңінің ұлғаюы толық анестезия ретінде 2 есе бағаланды. Қосылыстар мен эталондық препарат толық анестезияның ұзақтығымен және ауырттырмайтын әсердің жалпы ұзақтығымен салыстырылды.

Жергілікті жансыздандыратын белсенділікті зерттеу кезінде салыстыру препараттары қатарына новокаин, лидокаин, тримекаин кірді.

Аритмияға қарсы белсенділікті зерттеу үшін  $\text{Na}^+$  және  $\text{Ca}^{2+}$  каналдарына ингибиторлық әсерді зерттеу үшін аконитин мен кальций хлоридін көктамыр ішіне енгізуден туындаған жүрек ырғағының бұзылуының эксперименттік модельдері таңдалды. Аритмияның аконитин моделіндегі эксперименттер есірткіге тәуелді бейсызық еркек егеуқұйрықтарда жүргізілді. Жүрекше-қарыншалық аритмияны индукциялау үшін Өзбекстан Республикасы Ғылым академиясының академик С.Ю. Юнусов атындағы өсімдік заттары химиясы институты ұсынған 12 мкг/кг дозада аконитин латералды құйрық көктамырына енгізілді, осы жерде тәжірибелер жүргізілді. Зерттелетін қосылыстың және референттік препараттардың алдын алу әсерін анықтау үшін зерттелетін заттардың ерітінділері аконитин ерітіндісін енгізуден 5 минут бұрын көктамыр ішіне енгізілді, содан кейін белгіленген аралықтарда ЭКГ тіркелді. Әрбір эксперименттік топта аритмиямен және онсыз

жануарлардың саны, сондай-ақ пайызбен көрсетілген аритмияға қарсы әсер тіркеуге алынды. Антиаритмиялық белсенділік орташа тиімді дозаның және аритмияға қарсы индекстің негізгі параметрлерін анықтай отырып, аконитинді енгізуден туындаған жүрек ырғағының бұзылуының дамуын болдырмау қабілетімен бағаланды. Анықтамалық препараттар ретінде зерттелетін қосылыстарға болжамды әсер ету механизмі бойынша жақын прокаинамид пен аллапининнің I класты антиаритмиктері қолданылды.

Аритмияның хлоридкальций моделіндегі қосылыстардың аритмияға қарсы белсенділігін зерттеу ветеринариялық электрокардиографтың көмегімен анестезиямен және жүрек ырғағын бақылаумен бейсызықты еркек егеуқұйрықтарда жүргізілді. Аритмия латералды құйрық көктамырына 250 мг/кг мөлшерінде кальций хлоридінің 10% ерітіндісін енгізуден туындады, бұл жүрек ырғағының ауыр өлімге әкелетін бұзылыстарын тудырады. Зерттелетін ерітінділерді енгізу, ЭКГ тіркеу, аритмияға қарсы белсенділікті бағалау аритмияның аконитин моделімен бірдей критерийлер мен параметрлер бойынша жүргізілді. Нәтижелер IV класты аритмияға қарсы препарат- верапамилмен салыстырылды.

Зерттеу нәтижелері бойынша толықтық параметрі 8-ге тең AutoDock Vina 4 компьютерлік бағдарламасын қолдана отырып, потенциалды нысаналы макромолекулалармен – кернеуі бар натрий каналдарымен зерттелетін қосылыстар молекулаларының өзара әрекеттесуін талдау үшін молекулалық докинг жүргізілді. Молекулалық докинг нәтижелерін есептегеннен кейін қосылыстар ең күшті байланыстар түзетін позициялар таңдалды, бұл ретте орташа квадраттық ауытқу көрсеткіштері 0-ге тең болды. Салыстыру препараты ретінде жергілікті жансыздандыратын және аритмияға қарсы әсері бар лидокаин таңдалды.

#### **Зерттеу нысандары:**

Біз ЖЖЗ (жергілікті жансыздандыратын зат) әзірлеушілерінің зертханалық шифры бойынша 16 жаңа синтезделген қосылыстарды зерттедік):

- пиперидиннің 6 туындысы – ЖЖЗ -250, ЖЖЗ -251, ЖЖЗ -252, ЖЖЗ -286, ЖЖЗ -294, ЖЖЗ -295;

- пиперазиннің 10 туындысы – ЖЖЗ -242, ЖЖЗ -253, ЖЖЗ -267, ЖЖЗ -268, ЖЖЗ -269, ЖЖЗ -270, ЖЖЗ -271, ЖЖЗ -276, ЖЖЗ -277, ЖЖЗ -278.

Бұл қосылыстар «А.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында *ex tempore* сулы ерітінділерін одан әрі дайындауға арналған субстанциялар түрінде синтезделді.

**Зерттеу тақырыбы:** инфильтрациялық және өткізгіш анестезия кезіндегі фармакологиялық белсенділіктің, жіті уыттылықтың, жергілікті жансыздандыратын белсенділіктің тереңдігі мен ұзақтығының болжам көрсеткіштері, электрокардиография деректері, молекулалық докинг нәтижелері.

#### **Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер.**

1. Зерттелетін пиперидин мен пиперазин туындылары аз уытты заттар болып табылады. Тері астына бір рет енгізгенде ЖЖЗ-286 => ЖЖЗ-294 => ЖЖЗ-295 => ЖЖЗ-267 қосылыстары ең аз уыттылықты көрсетті, олардың

көрсеткіштері эталондық препараттардың уыттылық дәрежесінен төмен болды.

2. Пиперидиннің жаңа туындылары инфльтрациялық анестезияда жергілікті жансыздандыратын әсерге ие. Олардың ішіндегі ең белсенділері ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294 инфльтрациялық анестезияның ұзақтығы бойынша новокаин мен лидокаиннен асып түседі.

3. Пиперидин мен пиперазин туындылары негізгі көрсеткіштер бойынша салыстыру препараттарынан төмен өткізгіш анестезияда әртүрлі дәрежеде жергілікті жансыздандыратын әсерге ие.

4. ЖЖЗ-294 пиперидин туындысы зертханалық егеуқұйрықтардағы аконитин аритмиясы аясында айқын аритмияға қарсы белсенділікті көрсете отырып, аритмияға қарсы индекс бойынша новокаинамид пен аллапининнен асып түседі, бұл жоғары қауіпсіздікті білдіреді. ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294 пиперидинінің жаңа туындылары жүрек ырғағының бұзылуының хлоридкальций моделіне аритмияға қарсы әсер етпейді.

6. Молекулада мета-қалыптағы фтор атомының белсенді қосылысының болуы жергілікті жансыздандыратын белсенділікті күшейтеді, ал фторды орто-қалыпқа енгізу аритмияға қарсы белсенділіктің жоғарылауына әкеледі. Әр түрлі алмастырғыштарды енгізу арқылы молекулаларды «ауырлату» ерігіштікті және нәтижесінде биожетімділікті төмендету арқылы белсенділіктің төмендеуіне әкеледі.

#### **Зерттеудің негізгі нәтижелері.**

Пиперидин мен пиперазин туындыларын компьютерлік болжаудың ұсынылған нәтижелерін жан-жақты талдау жаңа қосылыстарды тәжірибелік қолданудың кең ауқымы бар жаңа жоғары тиімді дәрілік заттарды әзірлеу үшін әлеуетті заттар ретінде қарастыру керек деген қорытындыға әкеледі. Зерттелетін қосылыстардың *in silico* химиялық құрылымын талдау ықтимал әсерлердің кең ауқымын анықтады.

Зерттеуден екі қосылыс алынып тасталды: ЖЖЗ-250 - нашар ерігіштікке байланысты, ЖЖЗ-253 – тері астына енгізу кезінде жергілікті тітіркендіргіш әсер ету себебінен.

Уыттылық нәтижелерін талдай отырып, LD<sub>50</sub> көрсеткіштеріне сәйкес зерттелетін пиперидин мен пиперазиннің барлық туындылары новокаиннің осы көрсеткішінен асатын аз уытты заттарға жатады деп қорытынды жасауға болады. Тері астына енгізу кезінде ең аз уыттылық ЖЖЗ-286 (LD<sub>50</sub> 1447,51±72,25 мг/кг), ЖЖЗ-294 (LD<sub>50</sub> 1121,1±157,4 мг/кг) және ЖЖЗ-295 (LD<sub>50</sub> 1002,3±111,7 мг/кг) пиперидин туындылары болып табылатын казкаиннің фторбензой аналогтарында анықталды. Пиперазин туындыларының қатарында ЖЖЗ-267 (LD<sub>50</sub> 792,9±105 мг/кг) қосылысы ең аз уыттылықты көрсетті. ЖЖЗ-286 көктамыр ішіне енгізгенде новокаинамид пен аллапининнің LD<sub>50</sub> мәндерінен сәйкесінше 2,5 және 31 есе асып түсті, ал ЖЖЗ-294 аллапининге қарағанда 12,5 есе аз уытты болып шықты.

Эксперименттік скрининг деректерін талдау зерттелген 14 қосылыстың 12-сі инфльтрациялық және өткізгіш анестезияда әртүрлі дәрежеде жергілікті жансыздандыратын белсенділікке ие екенін көрсетеді. Инфльтрациялық анестезияда ЖЖЗ-286>ЖЖЗ-294>ЖЖЗ-251 пиперидин туындыларының арасында айқын белсенділік анықталды, олардың анестезия

индексі максималды мәнге жетті, ал 0,5% ерітінділер толық анестезияның ұзақтығы бойынша статистикалық тұрғыдан новокаин, лидокаин және тримекаиннің ұқсас ерітінділерінен орта есеппен 1,6 - 4 есе асып түсті. Пиперазин туындыларының ішінде эталондық препараттардан статистикалық тұрғыдан едәуір асып түсетін толық анестезияның ең үлкен ұзақтығын ЖЖЗ-269 қосылысы көрсетті. Өткізгіш анестезия скринингі кезеңінде ЖЖЗ-286, ЖЖЗ-294, ЖЖЗ-277, ЖЖЗ-278 қосылыстарын зерттеу барысында 75-100% жергілікті жансыздандыратын әсер байқалды. 50-63% жергілікті жансыздандыратын әсер басқа 8 қосылысты зерттеу кезінде байқалды, осыған байланысты бұл топ әрі қарай тереңдетілген зерттеулер үшін енгізілген болатын.

Қоянның алдыңғы құрсақ қабырғасын инфльтрациялау арқылы жергілікті жансыздандыратын әсерге жүргізілген тереңдетілген зерттеулер ЖЖЗ-251, ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294-те әсердің болуын растады, бірақ толық 100% анестезиясыз. 0,5% ерітіндідегі ЖЖЗ-286 инфльтрациялық анестезияның ұзақтығы бойынша новокаиннен 3,6 есе және лидокаиннен 1,8 есе белсенді болып шықты және оны тримекаинмен салыстыруға болды. ЖЖЗ-294 ұзақ жасырын кезеңмен ерекшеленді және әсер ету ұзақтығы бойынша тримекаиннен төмен болды, бірақ сонымен бірге новокаин мен лидокаинге қарағанда тиісінше 2,5 және 1,3 есе ұзағырақ әсер етті. ЖЖЗ-251 лидокаин мен тримекаиннен әсері төмен бола отырып, новокаиннен 16,5 минутқа ұзағырақ әсер етті.

Өткізгіш анестезия кезінде жергілікті жансыздандыратын белсенділікті зерттегенде, зерттелетін пиперазин туындыларының барлық қосылыстары толық анестезияға әкелмеді. Жалпы әсер ету ұзақтығы барлық эталондық препараттардан төмен болды.

Заманауи аритмияға қарсы препараттармен аритмияға қарсы белсенділікті салыстырмалы талдау ЖЖЗ-294 енгізу кезінде аритмияның дамуына неғұрлым айқын профилактикалық әсердің болуын көрсетті, мұнда 0,1 мг/кг төмен дозаны енгізу кезінде аритмияның даму профилактикасының тиімділігі 90% жағдайда байқалды. Бұл қосылыс фармакологиялық әсердің шартты тереңдігі бойынша новокаинамид пен аллапининнен асып түсті, бұл оның тәжірибеде қолданылуындағы қауіпсіздігін растайды. ЖЖЗ-286 аритмияға қарсы әсерінің максималды мәні 1,0 мг/кг дозада 40% құрады, алайда бұл заттың артықшылығы оның жоғары аритмияға қарсы индексі дәлелдейтін қауіпсіздіктің жоғары деңгейі болып табылады. Экспериментте ЭКГ-ны тіркеу барысында бұл қосылыстардың маңызды артықшылығы төмен дозадағы тиімділік, аритмогендік әсердің болмауы және ырғақты тұрақты бақылау болып табылады. Осылайша, аритмияның аконитин моделін қолдану тәжірибелерінің нәтижелері жоғарыда көрсетілген қосылыстардың натрий каналдарына елеулі түрде әсер ететіндігін дәлелдейді.

Верапамилмен салыстырғанда кальций иондары тогының бұзылуынан туындаған аритмия кезінде ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294 қосылыстары үшін зертханалық жануарлардың 100% өлімімен бірге жүретін 0,1 мг/кг-нан 15 мг/кг-ға дейінгі дозалардың жалпы диапазонында төмен профилактикалық тиімділік анықталды. Бұл осы қосылыстардың кальций каналдарына әсер ету қабілетінің төмендігін растайды.



Химиялық құрылым мен анықталған белсенділікті талдау келесі өзара байланыстарды орнатуға мүмкіндік берді. Фтор атомын мета-қалыпқа енгізу инфильтрациялық анестезия кезінде ЖЖЗ-286 жергілікті жансыздандыратын белсенділігін күшейтеді. Фтор атомының ЖЖЗ-294 орто-қалпында орналасуы жеткілікті күшті жергілікті жансыздандыратын белсенділікті сақтайды, сонымен бірге қосылыстың аритмияға қарсы белсенділігін күшейтеді. Ұзақ уақытқа созылған толық анестезия фторы орто-қалыпта болатын ЖЖЗ-269-да байқалды. ЖЖЗ-268 ұзақ әсер ететін орташа белсенділігі бар қосылыстарда фтор атомы пара-қалыпта, ал ЖЖЗ-270-те мета-қалыпта болады. ЖЖЗ-276, ЖЖЗ-277 және ЖЖЗ-278 пиперазин туындыларының қатарына «ауырлатқыш молекулалар» мета-феноксифенил және диметоксифенил топтары енгізілді, бұл ерігіштік пен биожетімділіктің төмендеуімен байланысты белсенділіктің елеулі түрде төмендеуіне әкелді.

Молекулалық докинг нәтижелері  $Na_v1.4$  және  $Na_v1.5$  нысаналарымен ЖЖЗ-251, ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294 ықтимал молекулалық өзара әрекеттесулері туралы маңызды ғылыми түсінік алуға мүмкіндік берді. Нәтижелерге сәйкес, ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294 лидокаинмен салыстырғанда перифериядағы және кардиомиоциттердегі жүйке талшықтарының натрий каналының макромолекулаларымен докинг кезінде күшті байланыстардың көптеген түрлерінің болуын көрсетті, бұл мүмкін айқын әсерді қамтамасыз етеді. ЖЖЗ-294 қосылысы  $Na_v1.5$ -пен аритмияға қарсы болып табылатын лидокаинмен салыстырғанда молекула фрагменттерінде ұқсас байланыс түрлерін түзеді.

#### **Жұмыстың ғылыми жаңалығы.**

Алғаш рет бұрын зерттелмеген азагетероциклдер тобынан жаңа синтезделген түпнұсқа қосылыстардың жіті уыттылығына клиникаға дейінгі зерттеу жүргізілді. Зерттелетін заттар тері астына енгізу кезінде LD50 көрсеткіштері 508,5 - 1447,51 мг/кг аралығында өзгертін аз уытты қосылыстарға жататыны анықталды.

Жұмыс барысында алғаш рет инфильтрациялық және өткізгіш анестезия кезінде пиперидин мен пиперазиннің мүлдем жаңа туындыларының жергілікті жансыздандыратын белсенділігіне скрининг және тереңдетілген зерттеулер жүргізілді. ЖЖЗ-251, ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294 зертханалық шифрларымен белгіленген жаңа синтезделген пиперидин туындыларының арасында инфильтрациялық анестезия кезінде айқын жергілікті жансыздандыратын әсерге ие қосылыстардың болуы анықталды, бұған жергілікті анестезияның жалпы ұзақтығы 40,3-тен 85 минутқа дейінгі анестезия индексінің көрсеткіштері дәлел бола алады. Өткізгіш анестезия кезінде пиперазин туындыларының төмен тиімділігі анықталды.

Скрининг деңгейінде  $Na^+$  және  $Ca^{2+}$  каналдарына әсер ету механизмдері бар дозалардың кең диапазонында эксперименттік зерттеулер жүргізу кезінде аритмияға қарсы индекстердің жоғары көрсеткіштерімен аса тиімді екі пиперидин туындысының аритмияға қарсы белсенділігі алғаш рет көрсетілген. Аритмияның дамуындағы ең айқын профилактикалық белсенділігі бар ЖЖЗ-294 қосылысы анықталды.

Алғаш рет қосылыстар алмастырғыштарының химиялық құрылымы мен негізін және олардың белсенділікке әсерін талдау, сондай-ақ нысанаға

түйістіру күшінің мәндерін анықтайтын және алынған тәжірибелік белсенділік деректерін растайтын аса перспективалы қосылыстардың молекулалық докингі бойынша зерттеулер жүргізілді.

### **Теориялық және тәжірибелік маңыздылығы.**

Пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындылары арасында жергілікті жансыздандыратын және аритмияға қарсы әсері, сондай-ақ клиникалық тәжірибеде қолданылатын препараттармен салыстырғанда бірқатар артықшылықтары бар жоғары белсенді, ұзақ әсер ететін және аз уытты қосылыстар осы бағыттағы зерттеу саласын кеңейтуге мүмкіндік берді.

Алынған нәтижелер болашақта олардың негізінде медицинаның әртүрлі салаларында жүргізілетін анестезияның тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыратын және жүрек ырғағының бұзылуын емдеу үшін қолданылатын жаңа препараттарды әзірлеуге мүмкіндік береді, бұл сонымен қатар олардың тиімділігін клиникалық сынақтар деңгейінде одан әрі зерттеуге негіз бола алады.

Пиперидин мен пиперазиннің жаңа туындылары арасында химиялық құрылым мен фармакологиялық белсенділік арасындағы негізгі заңдылықтар анықталды, бұл химиктерге мембрананы тұрақтандыратын белсенділікке ие химиялық қосылыстардың мақсатты бағытталған синтезін одан әрі жүргізуге мүмкіндік береді.

ЖЖЗ-251, ЖЖЗ-286, ЖЖЗ-295 жіті уыттылығы мен жергілікті жансыздандыратын белсенділігін клиникаға дейінгі зерттеулерінің нәтижелері ҚР пайдалы моделіне патенттер алуға негіз болды. ЖЖЗ-294 қосылысының анықталған айқын аритмияға қарсы белсенділігіне сәйкес ҚР «Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК-ға өнертабысқа патентке өтінім берілді.

«Фармация» ББ 5 курс білім алушылары үшін "Клиникаға дейінгі зерттеулер" пәні бойынша білім беру процесіне «Пиперидиннің жаңа туындыларының жергілікті жансыздандыратын белсенділігін зерделеу бойынша ҒЗЖ нәтижелерін қолдану» енгізу актісі алынды.

### **Автордың қосқан жеке үлесі.**

Диссертациялық жұмыс Хайитова Малика Давранбековнаның ғылыми консультанттардың жетекшілігімен тікелей диссертант орындаған авторлық ғылыми еңбегі болып табылады. Автор таңдалған ғылыми бағыт бойынша әдеби шолуды толық жете пысықтады, зерттеу хаттамасын әзірледі, *in silico* болжамдық талдауын және барлық зертханалық эксперименттерді дербес өзі жүргізді. Автор одан әрі талдаумен, түсіндірумен, сондай-ақ алынған нәтижелерді сипаттаумен және қорытындыларды тұжырымдаумен материалдарды жинауды және оларды өңдеуді жүзеге асырды. Диссертант мақалалар, патенттерге сипаттамалар, сондай-ақ осы диссертацияның қолжазбасын дайындап, жариялады.

### **Қорытындылар:**

1. Барлық сыналған қосылыстардың LD<sub>50</sub> мәні 508,5мг/кг бастап 1447,51мг/кг дейін төмен болды, бұл аз уытты жергілікті анестетиктердің бірі ретінде новокаин көрсеткішінен асып түсті. Тері астына бір рет енгізуге кезінде ЖЖЗ-286, ЖЖЗ-294, ЖЖЗ-295, ЖЖЗ-267 қосылыстары ең аз уыттылықты көрсетті.

2. Скрининг кезінде зерттелген 16 қосылыстың 12-сі әртүрлі дәрежеде жергілікті жансыздандыратын белсенділікке ие болды. Инфильтрациялық анестезия кезінде ЖЖЗ-286, ЖЖЗ-294, ЖЖЗ-251 пиперидин туындыларының заттары жоғары белсенділікті көрсетті. Өткізгіш анестезия кезінде жоғары белсенділік ЖЖЗ-286, ЖЖЗ-294, ЖЖЗ-277, ЖЖЗ-278 зерттеуі барысында байқалды.

3. ЖЖЗ-251, ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294 пиперидин туындыларын тереңдетіп зерттеу кезінде инфильтрациялық анестезия кезінде жергілікті жансыздандыратын белсенділіктің болуы расталды. ЖЖЗ-286 және ЖЖЗ-294 новокаин мен лидокаинге қарағанда 1,3 – 3,6 есе ұзағырақ әсер етеді. Өткізгіш анестезия кезінде пиперидин мен пиперазин туындылары барлық параметрлер бойынша салыстырмалы препараттардан төмен әлсіз айқын белсенділікке ие.

4. ЖЖЗ-294 новокаинамид пен аллапининнің терапевтік әсерінің тереңдігі бойынша аконитинді аритмия моделінде айқын аритмияға қарсы белсенділікке ие, бұл натрий каналдарына бұғаттаушы әсердің бар екендігін дәлелдейді. Аритмияның хлоридкальций моделіндегі эксперименттік зерттеулер кальций каналдарына әсерінің жоқтығын көрсетеді.

5. ЖЖЗ-286 молекуласына фтор атомын мета-қалыпқа енгізу жергілікті жансыздандыратын белсенділікті күшейтеді, ал ЖЖЗ-294 құрылымындағы орто-қалыпта фтордың болуы айқын аритмияға қарсы белсенділікті белгілейді. Молекуладағы алмастырғыштарды «ауырлату» жергілікті жансыздандыратын белсенділіктің төмендеуіне әкеледі.

#### **Жұмысты апробациялау және іске асыру.**

Диссертацияның материалдары мен ережелері ғылыми конференциялар мен форумдарда баяндалды:

- «Ғылым және білім: медицинадағы өзекті мәселелер, жетістіктер мен инновациялар» халықаралық конференциясында (Ташкент қ. – 16 сәуір 2021ж.);

- «Қазақстан Республикасы фармакологиясының өзекті проблемалары» республикалық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Нұр-Сұлтан қ. - 12 қараша 2021ж.);

- «Цифрлық трансформация дәуіріндегі медицина ғылымы» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Курск қ. -10 желтоқсан 2021ж.);

- 1-ші Халықаралық Asfen Forum – жаңа ұрпақ 2023, «Биомедицина секциясы» (Алматы қ. - 5-6 маусым 2023ж.);

- «Scientific Research and Experimental Development» 3-ші халықаралық конференциясында (Англия, Лондон, 15-16 маусым 2023).

#### **Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар.**

Диссертация тақырыбы бойынша 9 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Румын фармацевтикалық ғылымдар қоғамының «Farmacia» ресми журналында 1 мақала (Scopus - 61 процентиль);

- ҚР ҒЖБМ ҒЖБССҚК ұсынған мерзімді басылымдардағы 3 мақала;

- отандық және халықаралық конференциялардың 2 материалында;

- ҚР «Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК пайдалы моделіне 3 патент №8253 (14.07.2023ж.), №8395 (01.09.2023ж.), №8496 (06.10.2023ж.).

-1 мақала Brazilian Journal of Medical and Biological Research журналында басылымға қабылданды (Scopus – 84 процентиль).

**Диссертацияның көлемі мен құрылымы.**

Диссертация 150 бетте баяндалған, 14 кестемен және 68 суреттермен иллюстрацияланған. Жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолуды (1-тарау), зерттеу материалдары мен әдістерінің сипаттамасын (2-тарау), өз зерттеулерінің нәтижелерін және оларды талқылауды (3-тарау) қамтитын негізгі бөлімнен, қорытындыдан, пайдаланылған дереккөздер тізімінен, 4 қосымшадан тұрады. Библиография 226 әдеби дереккөзді қамтиды, оның 31-і отандық, 195-сы шетелдік болып табылады.