

УДК 615.099

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА С СУКЦИНАТОМ НАТРИЯ

Э.Ф. Репина¹, А.Р. Гимадиев²,
В.А. Мышкин¹, А.Б. Бакиров¹,
Г.В. Тимашева¹, Н.Ю. Хуснутдинова¹,
Д.А. Смолянкин¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация
²ФГБУН «Уфимский Институт химии РАН», 450054, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

На моделях острой гемической и острой гистотоксической гипоксий исследована активность нового комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия. Установлено, что изучаемое соединение по активности сопоставимо или превосходит референтные препараты – реамберин, сукцинат натрия и оксиметилурацил и обладает низкой токсичностью при внутрижелудочном и внутрибрюшинном способах введения мышам. По результатам проведенных исследований получен Патент РФ.

Ключевые слова: гипоксия, комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия, антигипоксическая активность, токсичность.

Введение. Проживание людей в зонах риска природных и техногенных катастроф, в экологических неблагоприятных регионах требует разработки адекватных и безопасных средств фармакологической поддержки организма, поиска новых подходов к фармакопрофилактике поражений органов [1,2].

Одним из возможных путей защиты организма при гипоксии является применение производных 6-метилурацила в комбинации с янтарной кислотой, или комплексных соединений производных урацила и янтарной кислоты [3].

В отделе токсикологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» совместно с Институтом химии РАН с 2006 года – в рамках реализации отраслевых научно-исследовательских программ Роспотребнадзора, проводятся исследования по поиску и изучению

антигипоксической активности новых комплексных соединений производных пиримидина и полифункциональных карбоновых кислот. Получены новые биологически активные вещества, обладающие антигипоксической, антиоксидантной, гепатотропной и гепатопротекторной и другими вилами активности.

С целью получения более активного соединения был синтезирован комплекс 5-гидрокси-6-метилурацил с сукцинатом натрия.

Наиболее близкими аналогами изучаемого комплекса являются сукцинат натрия и 5-гидрокси-6-метилурацил. Установлено, что иммуномодулятор 5-гидрокси-6-метилурацил (оксиметилурацил) обладает также антигипоксической активностью, что было показано на моделях острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ) и острой гипоксии с гиперкапнией (ОГСК), но

Репина Эльвира Фаридовна (Repina Elvira Faridovna), кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Роспотребнадзора, 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан, e.f.repina@bk.ru

Гимадиева Альфия Раисовна (Gimadieva Alfiya Raisovna), кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем ФГБУН «Уфимский Институт химии РАН», 450054, г. Уфа, Республика Башкортостан, e.f.repina@bk.ru

Мышкин Владимир Александрович (Myshkin Vladimir Alexandrovich), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Роспотребнадзора, г. Уфа, Республика Башкортостан, e.f.repina@bk.ru

Бакиров Ахат Бариевич (Bakirov Ahat Barievich), доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Роспотребнадзора, г. Уфа, Республика Башкортостан, e.f.repina@bk.ru

Тимашева Гульнара Вильевна (Timasheva Gulnara Vilevna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Роспотребнадзора, г. Уфа, Республика Башкортостан, e.f.repina@bk.ru

Хуснутдинова Надежда Юрьевна (Khusnutdinova Nadegda Urievna), научный сотрудник отдела токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Роспотребнадзора, г. Уфа, Республика Башкортостан, e.f.repina@bk.ru

Смолянкин Денис Анатольевич (Smolyankin Denis Anatolievich), младший научный сотрудник отдела токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Роспотребнадзора, г. Уфа, Республика Башкортостан, e.f.repina@bk.ru

малоактивен на модели острой гемической гипоксии (ОГеГ) [4].

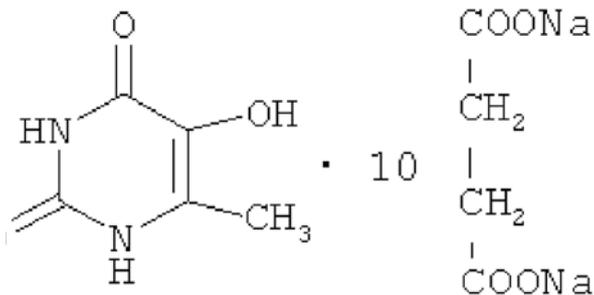


Рис. 1. Формула комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия.

С другой стороны, соли янтарной кислоты (сукциаты) значительно уступают по активности аминотиолам [5].

Материалы и методы исследования. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия синтезировано в ФГБУН «Уфимский Институт химии РАН». Соединение получено путем смешивания 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия в соотношении 1:10 моль в дистиллированной воде с последующим перемешиванием реакционной смеси до растворения 5-гидрокси-6-метилурацила, удалением растворителя и выделением продукта. Выход целевого продукта составил 98%.

Токсичность соединения при однократном введении определена на мышах обоего пола при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении в интервале доз от 2500 до 10000 мг/кг.

Антигипоксическая активность соединения исследована на моделях острой гемической гипоксии (ОГеГ) и острой гистотоксической гипоксии (ОГтГ) [6]. Модель ОГеГ создавали путем подкожного введения мышам 4% водного раствора нитрита натрия в дозе 400 мг/кг. Соединение

вводили опытным мышам повторно трехкратно с интервалом 30 минут в брюшную полость в виде 0,2% водно-твинового раствора в дозе 50 мг/кг, последнее введение проводили за 20-30 минут до отравления нитритом натрия. Контрольным животным вводили 0,2% водно-твиновый раствор в аналогичном объеме. Модель ОГтГ создавали путем подкожного введения мышам нитропрूसида натрия в дозе 20 мг/кг. Соединение вводили опытным животным аналогично вышеприведенной схеме. Контрольным мышам вводили внутрибрюшинно адекватное количество 0,2% водно-твинового раствора. В качестве референтных препаратов для оценки антигипоксической активности на моделях ОГеГ и ОГтГ использовали 5-гидрокси-6-метилурацил, сукцинат натрия, реамберин по вышеприведенной схеме [6]. Антигипоксическую активность исследуемых препаратов оценивали по продолжительности жизни опытных и контрольных мышей. Оценка достоверности различий между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При внутрижелудочном введении комплексное соединение в интервале доз от 5000 до 10000 мг/кг не вызывало видимых признаков интоксикации и гибели животных в течение 14 суток наблюдения. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 соединение при введении в желудок отнесено к малоопасным веществам [7].

При внутрибрюшинном введении мышам изучаемого соединения, доза 2500 ± 230 мг/кг массы тела вызывала гибель 50% животных, по существующей классификации его можно отнести к практически нетоксичным [8]. У референтных препаратов (5-гидрокси-6-метилурацила и сукцината натрия) доза, вызывающая 50% гибель мышей, находится на уровне 1950 и 3900 мг/кг соответственно [8,9].

Результаты изучения антигипоксической активности исследуемых препаратов представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Продолжительность жизни мышей на модели острой гемической гипоксии

Препараты	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных	
		В минутах	В процентах
Контроль		16,14±1,35	100,0
Изучаемое соединение	50,0	27,62±1,58*	171,1
5-гидрокси-6-метилурацил	50,0	13,40±1,20	83,0
Сукцинат натрия	50,0	17,66±1,68	109,4
Реамберин	50,0	17,25±1,69	106,8

Примечание: * – различие достоверно ($P < 0,05$) по сравнению с контролем

Продолжительность жизни мышей на модели острой гистотоксической гипоксии

Препараты	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных	
		В минутах	В процентах
Контроль		25,00±2,07	100,0
Исзуемое соединение	50,0	35,16±3,57*	140,6
5-гидрокси-6-метилурацил	50,0	38,10±3,00*	152,4
Сукцинат натрия	50,0	24,40±2,47	97,6
Реамберин	50,0	33,50±1,20*	134,0
Реамберин	150,0	29.42±1,75	117,7

Примечание: * – различие достоверно ($P < 0,05$) по сравнению с контролем

Исзуемое комплексное соединение достоверно увеличивает продолжительность жизни мышей в дозе 50 мг/кг массы тела на моделях ОГЕГ и ОГТГ в 1,7 и в 1,4 раза соответственно.

Референтный препарат 5-гидрокси-6-метилурацил не был активен на модели ОГЕГ, а у сукцината натрия и реамберина антигипоксические свойства были слабо выражены. На модели ОГТГ активность изучаемого соединения и референтных препаратов – 5-гидрокси-6-метилурацила и реамберина (в дозах 50 мг/кг) сопоставима по абсолютным значениям показателей. Сукцинат

натрия на данной модели не проявил антигипоксических свойств.

Заключение. Новое комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия в отличие от референтных препаратов (5-гидрокси-6-метилурацил, сукцинат натрия, реамберин) обладает антигипоксической активностью на моделях острой гемической и острой гистотоксической гипоксий и низкой токсичностью при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях. По результатам проведенных исследований получен Патент РФ [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зобов В.В., Назаров Н.Г., Выштакалюк А.Б., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Резник В.С. Эффективность влияния новых производных пиримидина на физическую работоспособность крыс в условиях выполнения теста «плавание до отказа». Экология человека. 2015; 01: 28-35.
2. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Парфенов Э.А. Влияние вещества pQ1983 на энергетический обмен и потребление кислорода в условиях острой экзогенной гипоксии. Экология человека. 2015; 01: 21-27.
3. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина

- Э.Ф., Гимадиева А.Р. Применение производных 6-метилурацила для повышения устойчивости организма в экстремальных условиях. В кн.: Современная эколого-антропологическая методология изучения и решения проблем здоровья населения: Мат-лы м/н межотрасл. конф., посв. 25-летию чернобыльской катастрофы. Казань; 2011; 192-196.
4. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. Уфа-Челябинск; 2010.
5. Лукк М.В., Зарубина И.В.,

- Шабанов П.Д. Роль экзогенного сукцината и сукцинат-радикала в антигипоксических эффектах аминотиолов. В кн.: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Современная фармацевтическая наука и практика, традиции, инновации, приоритеты». Самара; 2011; 220-222.
6. Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов. М.: Медицина; 1989; 125-132.
7. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие

- требования безопасности. М.; 1976.
8. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. Справочник. М.: Медицина; 1977.
9. Филов В.А., ред. Вредные вещества в окружающей среде. Часть II. Кислородсодержащие органические соединения. СПб.: НПО «Профессионал»; 2004; 35.
10. Мышкин и др. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия и способ его получения. Патент РФ, № 2475482; 2013.

REFERENCES:

1. Zobov V.V., Nazarov N.G., Vyshhtakalyuk A.B., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Reznik V.S. The effect of new pyrimidine derivatives on physical exertion of rats under the conditions of the "swimming to the full" test. *Ekologiya cheloveka*. 2015; 01: 28-35 (in Russian).
2. Sosin D.V., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Parfenov E.A. The effects of the pQ1983 substance on energy metabolism and oxygen consumption under the conditions of acute exogenous hypoxia. *Ekologiya cheloveka*. 2015; 01: 21-27 (in Russian).
3. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina

- E.F., Gimadiev A.R. The use of 6-methyluracil derivatives to increase the body resistance in extreme conditions. In: *Modern ecological and anthropological methodology of studying and solving health problems of the population: Mat-ly m/n of all. Conf., posv. The 25th anniversary of the Chernobyl disaster. Kazan'*; 2011; 192-196 (in Russian).
4. Myshkin V.A. Correction of lipid peroxidation in experimental chemically-induced intoxications. Ufa-Chelyabinsk; 2010 (in Russian).
5. Lukk M.V., Zarubina I.V., Shabanov P.D. The role of exogenous succinate

- and succinate-radical in the antihypoxic effects of aminothiols. In: *The proceedings of the All-Russian scientific and practical conference "Modern pharmaceutical science and practice "traditions, innovations, priorities"*. Samara; 2011; 220-2 (in Russian).
6. Voronina T.A. Experimental characteristics of the antihypoxic properties of nootropic drugs. In: *Pharmacological correction of hypoxic states*. Moscow; 1989; 125-1 (in Russian).
7. State Standard 12.1.007-Hazardous substances. Classification and General Safety Requirements. Moscow; 19 (in

- Russian).
8. Izmerov N.F., Sanotskiy I.V., Sidorov K.K. The toxicometric parameters of industrial poisons in a single exposure. Reference book. Moscow: Meditsina; 1977 (in Russian).
9. Filov V.A., red. Hazardous substances in the environment. Part II. Oxygen-containing organic compounds. SPb.: NPO «Professional»; 2004; 35 (in Russian).
10. Myshkin et al. Complex compound 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium succinate and methods of its production. Patent RF, № 2475482; 2013 (in Russian).