

УДК 615.27

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ОКСИМЕТИЛАЦИЛА С АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Э.Ф. Репина¹, В.А. Мышкин¹,
Д.О. Каримов¹, Г.В. Тимашева¹,
Н.Ю. Хуснутдинова¹, Д.А. Смолянкин¹,
С.С. Байгильдин¹, А.Б. Бакиров¹,
А.Р. Гимадиева²

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

²Уфимский Институт химии - обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, 450054, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

На моделях острой гипоксии (гемической и гистотоксической) исследована активность нового комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой. Установлено, что изучаемое соединение по активности сопоставимо или превосходит референтные препараты – 5-гидрокси-6-метилурацил, аскорбиновую кислоту, обладает низкой токсичностью при внутрижелудочном и внутривентральном способах введения мышам. По результатам проведенных исследований получен Патент РФ.

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

Введение. По-прежнему представляются актуальными задачи по поиску фармакологических средств, повышающих устойчивость организма при гипоксии и в условиях воздействия других экстремальных факторов окружающей среды [1,2].

В продолжение наших исследований, опубликованных ранее [3], были изучены антигипоксические свойства нового комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой.

Наиболее близким аналогом изучаемого комплекса является производное пиримидина – 5-гидрокси-6-метилурацил. Производные пиримидина относят к регуляторным антигипоксикантам – неспецифическим активаторам ферментных и коферментных систем [4]. Известно,

что 5-гидрокси-6-метилурацил обладает избирательной антигипоксической активностью, т.е. он активен в условиях острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ) и острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГК) и неактивен на модели острой гемической гипоксии (ОГеГ), что можно отнести к его недостаткам [5].

Известно также, что антигипоксическим действием обладает аскорбиновая кислота в сочетании с кокарбоксилазой и рибофлавином [4]. Однако аскорбиновая кислота, применяемая в виде монотерапии, может вызывать ряд нежелательных эффектов: диспепсические расстройства, геморрагии, мочекаменную болезнь, повышение возбудимости центральной нервной системы и другие [6].

Репина Эльвира Фаридовна (Repina Elvira Faridovna), к.м.н., заведующий лабораторией токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Мышкин Владимир Александрович (Myshkin Vladimir Alexandrovich), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Каримов Денис Олегович (Karimov Denis Olegovich), к.м.н., заведующий отделом токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, karimovdo@gmail.com

Тимашева Гульнара Вильевна (Timasheva Gulnara Vilevna), к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

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

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

Байгильдин Самат Сагадатович (Baigildin Samat Sagadatovich), м.н.с. лаборатории токсикологии с экспериментальной клиникой лабораторных животных отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, baigildin.samat@yandex.ru

Бакиров Ахат Бариевич (Bakirov Ahat Barievich), д.м.н., профессор, академик АН Республики Башкортостан, директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Гимадиева Альфия Раисовна (Gimadieva Alfiya Raisovna), к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии - обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, г. Уфа, e.f.repina@bk.ru

Материалы и методы исследования. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой синтезировано в Уфимском Институте химии. На рис.1 представлена формула данного комплекса.

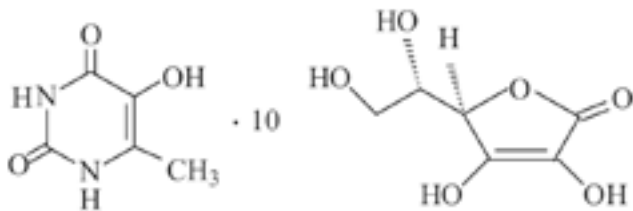


Рис. 1. Формула комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой

Соединение получено путем растворения в дистиллированной воде 5-гидрокси-6-метилурацила и аскорбиновой кислоты в соотношении 1:10 моль с последующим перемешиванием реакционной смеси при 60-70°C, удалением растворителя и выделением продукта. Выход целевого продукта составляет 98%.

Токсичность соединения при однократном введении определена на мышах обоего пола при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении в интервале доз от 5000 до 10000 мг/кг.

Антигипоксическая активность соединения исследована на моделях острой гемической гипоксии (ОГеГ) и острой гистотоксической гипоксии (ОГтГ) [7]. 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 нитропрусида 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, аскорбиновую кислоту по вышеприведенной схеме. Антигипоксическую активность исследуемых препаратов оценивали по продолжительности жизни опытных и контрольных мышей. Оценку 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 [8].

При внутрибрюшинном введении мышам изучаемого соединения, доза 2500±160 мг/кг массы тела вызывала гибель 50% животных, по существующей классификации его можно отнести к практически нетоксичным [9].

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	23,43±2,37*	145,0
	100,0	24,00±1,89**	149,0
5-гидрокси-6-метилурацил	50,0	13,40±1,20	83,0
Аскорбиновая кислота	50,0	19,10±1,16	118,0

Примечание:

* - различие достоверно (P<0,05) по сравнению с контролем;

** - различие достоверно (P<0,01) 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
Исследуемое соединение	50,0	27,20±2,43	108,8
	100,0	30,20±1,40**	120,0
5-гидрокси-6-метилурацил	50,0	38,10±3,00*	152,4
Аскорбиновая кислота	50,0	34,25±3,24*	137

Примечание:

* - различие достоверно (P<0,05) по сравнению с контролем;

** - различие достоверно (P<0,01) по сравнению с контролем.

Результаты изучения антигипоксической активности изучаемого и референтных соединений представлены в таблицах 1 и 2.

Исследуемое соединение достоверно увеличивает продолжительность жизни мышей в дозе 50 и 100 мг/кг на моделях гипоксии – острой гемической в 1,45 и 1,49 раз соответственно и острой гистотоксической в 1,37 и 1,20 раза соответственно, по сравнению с контролем, что свидетельствует об антигипоксической активности соединения.

Референтный препарат 5-гидрокси-6-метилурацил не проявил антигипоксической активности на модели острой гемической гипоксии, у аскорбиновой кислоты антигипоксические свойства выражены слабее, чем у изучаемого соединения.

На модели острой гистотоксической гипоксии антигипоксическая активность изучаемого соединения наблюдалась выше, чем в контроле и у аскорбиновой кислоты, и сопоставима с активностью 5-гидрокси-6-метилурацила.

Заключение. Новое комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, в отличие от референтных препаратов, обладает антигипоксической активностью на двух моделях гипоксии, особенно на модели гемической гипоксии 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. Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин

- Д.А. Антигипоксическая активность нового комплексного соединения оксиметилурацила с сукцинатом натрия. Токсикологический вестник. 2017; 02: 40-42.
4. Кожога Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. Проблемы производства и обеспечения населения. М.; 2007. 135.
5. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. Уфа-Челябинск; 2010. 343.
6. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология – основы рациональной фармакотерапии. СПб.: Фолиант; 2013. 960.

7. Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989:125-132.
8. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.; 1976.
9. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. Справочник. М.: Медицина; 1977.
10. Мышкин В.А. с соавт. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ, № 2612517; 2017.

REFERENCES:

1. Zobov V.V., Nazarov N.G., Vyshtakalyuk 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. Repina E.F., Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Bakirov A.B., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Y., Smolyankin D.A. Anti-hypoxic activity of the new complex compound of

- oxymethyluracil with sodium succinate. *Toksikologicheskij vestnik*. 2017; 02: 40-42 (in Russian).
4. Kozhoga T.G. Medicines in pharmacotherapy of cell pathology. The problems of production and provision of the population. Moscow; 2007 (in Russian).
5. Myshkin V.A. Correction of lipid peroxidation in experimental chemically-induced intoxications. Ufa-Chelyabinsk; 2010 (in Russian).
6. 6. Mikhailov I.B. Clinical pharmacology - basics of rational pharmacotherapy. St. Petersburg: Foliant; 2013 (in Russian).
7. Voronina T.A. Experimental characteristics of the antihypoxic

- properties of nootropic drugs. Pharmacological correction of hypoxic states. Moscow; 1989; 125-132 (in Russian).
8. State Standard 12.1.007-76. Hazardous substances. Classification and General Safety Requirements. Moscow; 1976 (in Russian).
9. 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).
10. Myshkin V.A. et al. Antihypoxic complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid and method for producing thereof. Patent RF, № 2612517; 2017 (in Russian).

E.F. Repina¹, V.A. Myshkin¹, D.O. Karimov¹, G.V. Timasheva¹, N.Yu. Khusnutdinova¹, D.A. Smolyankin¹, S.S. Baigildin¹, A.B. Bakirov¹, A.R. Gimadieva²

ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF THE COMPLEX COMPOUND OF OXYMETHYLURACIL WITH ASCORBIC ACID

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106, Ufa, Russian Federation

²Ufa Institute of Chemistry - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 450054, Ufa, Russian Federation

On models of acute hypoxia (hemic and histotoxic) the activity of the new complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid was investigated. It has been found that the compound studied is comparable or superior to the reference medicines, 5-hydroxy-6-methyluracil and ascorbic acid, has low toxicity at intragastric and intraperitoneal modes of administration to the mice. Based on the results of the research the Patent of the Russian Federation has been filed.

Keywords: *hypoxia, complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid, antihypoxic activity, toxicity.*

Материал поступил в редакцию 11.04.2018 г.

