

УДК 547.853:615.099

АНТИТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

¹Мышкин В.А., ²Еникеев Д.А., ²Игбаев Р.К.

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа;

²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: enikeev@mail.ru

Впервые сделана попытка обобщить и систематизировать сведения по экспериментальному (доклиническому) изучению антитоксической активности производных 1,3-пиримидина (ПП) – их влиянию на динамику токсического процесса при различных формах его проявления – острых, подострых, субхронических интоксикациях ксенобиотиками, а также при химически индуцированных видах патологии. Выявлена связь между химическим строением и антитоксическими свойствами ПП, установлено, что наибольшей активностью обладают производные, содержащие окси- или аминогруппы в 5-м положении пиримидинового кольца. Проведенный анализ позволил выдвинуть гипотезу о многообразии потенциальных функций, свойственных этим соединениям, которые могут быть связаны с их способностью регулировать взаимопревращения свободно радикальных соединений, обуславливающих «окислительный потенциал» клеток, оказывая в результате, стабилизирующие действия на клеточные мембраны. Сделан важный вывод о том, что анти-токсические свойства производных 1,3-пиримидина являются неотъемлемой составной частью их фармакологического спектра и могут служить основой для поиска новых лекарственных средств – направленных регуляторов гомеостаза.

Ключевые слова: атокопиримидины, 5-гидроксипроизводные пиримидина, 5-аминопроизводные пиримидина, антитоксические эффекты, антиоксиданты пиримидиновой структуры

ANTITOXIC CHARACTERISTICS OF PYRIMIDINE DERIVATIVES

¹Myshkin V.A., ²Enikeev D.A., ²Igbaev R.K.

¹Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa;

²Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: enikeev@mail.ru

In the present investigation, we have first attempted to generalize and systemize findings on experimental (preclinical) study of antitoxic activity of 1,3-pyrimidine derivatives (PD) and their effects on dynamics of the toxic process with its various manifestations – acute, subacute, subchronic intoxications by xenobiotics as well as chemically induced pathologies. The relationship between the chemical structure and antitoxic properties of PD has been revealed. The derivatives containing oxo- or amino groups in 5-m position of the pyrimidine ring have been shown to be highly active. The analysis carried out gave rise to the hypothesis about multiplicity of potential functions typical of these compounds which can be related to their ability to regulate transmutations of free-radical compounds determining cellular «oxidative potential», resulting in stabilizing effects on cellular membranes. We may conclude that antitoxic properties of 1,3-pyrimidine derivatives are an integral part of their pharmacologic spectrum and may serve as a basis for a search of new drugs – hemostasis aimed regulators.

Keywords: atoxopyrimidines, pyrimidine 5-hydrooxyderivatives, pyrimidine 5-aminoderivatives, antitoxic effects, pyrimidine structural antioxidants

Термины «токсопиримидины» и «атоксопиримидины» возникли в результате обнаружения феномена идентичности судорожных приступов, вызванных действием на организм гидразидов (тиосемикарбазида, семикарбазида, изоникотинилгидразида) с действием токопиримидина (ТП, 2-метил-5-оксиметил-4-аминопиримидин). Испытание ряда его производных выявило, что токсичность этих соединений связана с наличием метильных группировок в пиримидиновом кольце [11]. Производные *b* имеют большую токсичность, чем производные *в*, что указывает на роль метильной группы в 5-м положении. Производное, которое не имеет метильной группы ни в 5-м, ни в 6-м положениях – нетоксично. Наибольшая токсичность обнаружена у 2,5,6-триметил-4-аминопиримидина –

производное *д* [9, 11]. При изучении механизма судорог, вызванных разными производными ТП, во всех случаях было показано торможение глутаматдекарбоксилазы (ГДК) мозга и снижение уровня ГАМК.

Структурные аналоги ТП-атоксопиримидины (рис. 2), имеющие либо иную боковую цепь в 4-м положении, либо гидроксильную группу в 5-м положении, обладают способностью подавлять судороги, вызванные ТП. Их введение снижает степень торможения активности ГДК [9].

При судорожных состояниях, вызванных введением 4-дезоксипиримидина или его фосфорилированной формы, активность ГДК мозга резко падает [11].

Материал и методы исследования

В настоящее время нами накоплен значительный экспериментальный материал, свидетельствующий

о том, что некоторые производные 1,3-пиримидина оказывают положительное влияние на динамику токсического процесса при различных формах его проявления – острых, подострых, хронических интоксикациях ксенобиотиками, а также химически индуцированных видах патологии. Установлено, что антитоксическими свойствами обладают, как правило, производные 1,3-пиримидина, содержащие

окси- или аминогруппы в 5-м положении. Им присуще положительное поливалентное воздействие на организм, при весьма малой токсичности: пиримидины стимулируют нуклеиновый и белковый обмен, ускоряют клеточный рост и размножение, оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, обладают широким спектром фармакологических эффектов.

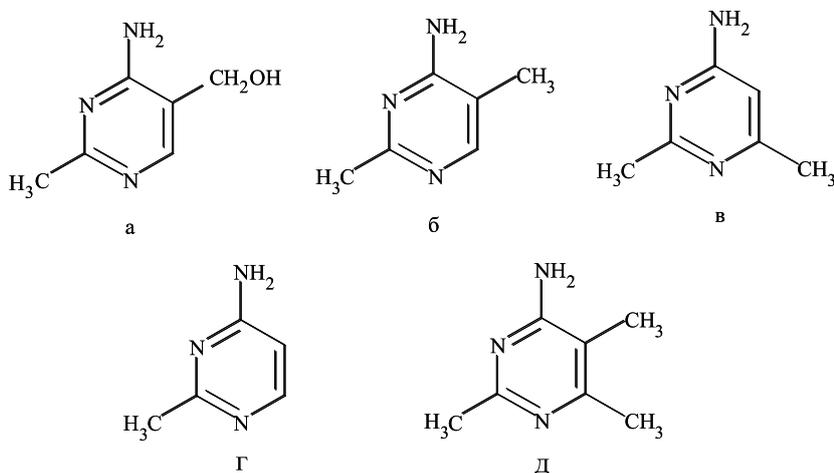


Рис. 1. Производные токсипиримидина (а-д).

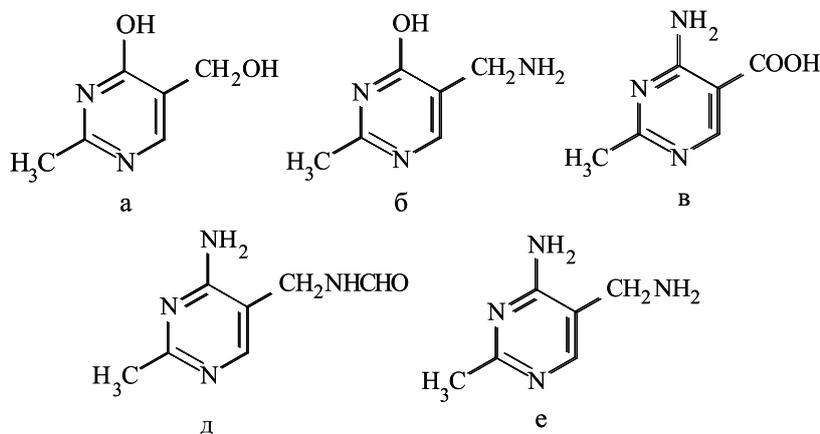


Рис. 2. Атоксипиримидины (а-е)

В значительной степени это связано с их структурным сходством с пиримидиновыми основаниями, нуклеозидами и нуклеотидами, играющими определенную роль в механизмах наследственности и обмена веществ. В этой связи представлялись целесообразными систематизация и обобщение полученного экспериментального материала – антиоксических (лечебно-профилактических) эффектов производных пиримидина, содержащих в 5-м положении пиримидинового кольца окси- и аминогруппы.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ позволил выдвинуть гипотезу о многообразии потенциаль-

ных функций, свойственных этим соединениям, которые могут быть связаны с их способностью регулировать взаимопревращения свободно радикальных соединений, обуславливающих «окислительный потенциал» клеток, оказывая в результате стабилизирующие действия на клеточные мембраны. За основу были положены результаты исследования, представленные в таблице.

Они свидетельствуют о многообразии потенциальных функций, свойственных этим соединениям. На уровне современных знаний это многообразие в большинстве случаев может быть сведено к важной фун-

даментальной особенности – способности пиримидинов регулировать взаимопревращения свободнорадикальных соединений, обуславливающих «окислительный потен-

циал» клеток, оказывая в результате стабилизирующее действие на клеточные мембраны [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Однако этим не исчерпывается их защитный потенциал.

Антитоксические эффекты производных 1,3-пиримидина при различных формах токсического процесса [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]

№ п/п	Производное пиримидина	Токсический агент, модель патологии	Эффект, условия эксперимента
1	2	3	4
1	5-гидрокси-6-метилурацил	метафос	повышение выживаемости мышей в условиях острой интоксикации
2	5-гидрокси-6-метилурацил	октаметил	повышение выживаемости мышей при острой интоксикации
3	5-гидрокси-6-метилурацил+атропин	зарин	снижение токсичности (по критерию DL_{50}) зарина для мышей
4	5-гидрокси-6-метилурацил+атропин	карбофос	повышение защитной эффективности атропина – предупреждение отдаленного летального эффекта
5	5-гидрокси-6-метилурацил+атропин	армин	повышение антидотной эффективности атропина, мембраностабилизирующий эффект
6	5-гидрокси-6-метилурацил+антидот П-3	армин	повышение эффективности профилактического антидота П-3
7	5-гидрокси-6-метилурацил	дихлордиэтил-сульфид	актопротекторный эффект у крыс, отравленных $2DL_{50}$ токсиканта
8	5-гидрокси-6-метилурацил	карбофос	мембраностабилизирующий эффект (по изменению флуоресценции зонда АНС в «тенях» эритроцитов)
9	5-гидрокси-6-метилурацил	ПХБ – содержащий препарат «совтол-1»	повышение выживаемости крыс в условиях подострой интоксикации
10	1,3,6- триметил-5-гидрокси-урацил	токсическая гепатопатия, моделируемая совтолом-1	гепатопротекторный эффект
11	5-гидрокси-6-метилурацил	токсический цирроз печени, моделируемый сочетанием «совтол-1+этанол»	гепатопротекторный эффект
12	5-гидрокси-6-метилурацил	токсический гепатит, моделируемый тетра-хлорметаном	гепатопротекторный эффект
13	1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил	токсическая гепатопатия, моделируемая дихлорэтаном	гепатопротекторный эффект
14	5-гидрокси-6-метилурацил+ витамины: В6, С, Е	токсическая гепатопатия, моделируемая подострой интоксикацией 2,4-дихлорфенолом	гепатопротекторный эффект, повышение выживаемости крыс
15	5-гидрокси-6-метилурацил	жировой гепатоз, моделируемый этанолом	гепатопротекторный эффект
16	Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацил+ Na сукцинат	токсическое поражение печени трихлорметафосом	гепатопротекторный эффект
17	5-аминоурацил	токсическая метгемоглобинемия, моделируемая $NaNO_2$	деметгемоглобинизирующий эффект
18	5-гидрокси-6-метилурацил	токсическая метгемоглобинемия, моделируемая $NaNO_2$	деметгемоглобинизирующий эффект

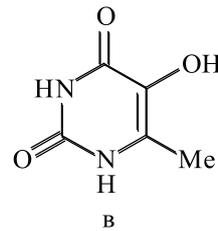
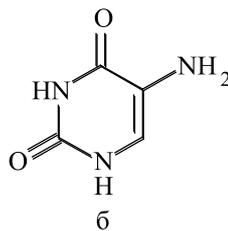
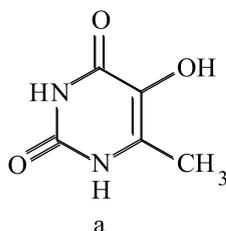
Окончание таблицы

1	2	3	4
19	5-гидрокси-6-метилурацил	поражение печени гидразидом изоникотиновой кислоты	гепатопротекторный эффект
20	5-аминоурацил	острое отравление крыс натрия нитритом	антидотный эффект
21	5-гидрокси-6-метилурацил	острое отравление крыс натрия нитритом	антиоксидантный, церебропротекторный эффекты
22	комплексное соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил+Na сукцинат	острое отравление мышей натрия нитритом	антидотный эффект
23	5-гидрокси-6-метилурацил+агропин	подострое отравление крыс карбофосом	мембранопротекторный, церебропротекторный эффекты
24	5-гидрокси-6-метилурацил	подострое отравление крыс карбофосом	мембраностабилизирующий эффект
25	5-гидрокси-6-метилурацил+ ИТ-229	острое отравление крыс карбофосом	ослабление пульмонотоксического действия
26	5-гидрокси-6-метилурацил	цистамин	снижение токсичности, повышение радиозащитной эффективности
27	5-гидрокси-6-метилурацил	острая алкогольная интоксикация	повышение выживаемости мышей и крыс
28	литиевая соль 5-гидрокси-6-метилурацила	коразол	противосудорожный эффект у мышей
29	5-гидрокси-6-метилурацил	строфантин	ослабление токсичности, усиление кардиотонического действия (кошки, кролики, лягушки)
30	5-гидрокси-6-метилурацил	острое отравление метанолом	повышение выживаемости мышей
31	5-гидрокси-6-метилурацил-Li	бикукулин	противосудорожный эффект, повышение выживаемости

По-видимому, благодаря тому, что 5-гидрокси- и 5-аминопроизводные совмещают в одной молекуле разные виды биорегуляторной активности, эти соединения могут принимать участие в осуществлении разнообразных гомеостатических реакций не только молекулярного, но и более высоких уровней – с участием клеток, тканей, функциональных систем и целого организма [3, 5].

Антиоксидантные, а затем и мембранопротекторные свойства 5-гидрокси-6-метилурацила (оксиметилурацила) впервые были обнаружены В.А. Мышкиным [2, 3], что позволило в дальнейшем успешно развивать это направление исследований, используя различные экспериментальные модели интоксикаций и химически индуцированных видов патологии [3, 4, 5].

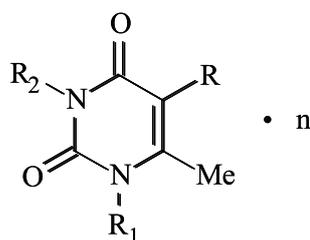
Многочисленные исследования анти-токсической и антиоксидантной активности производных 5-гидрокси-6-метилурацила, выполненные на различных моделях, показывают, что указанные производные являются эффективными «ловушками» свободных радикалов [1, 2, 5]. Установлено, что антиоксидантная и антирадикальная активность соединений зависит от положения и природы заместителя в молекуле урацила. На проявления антиоксидантной активности оказывают влияние заместители в положении С-5, N-1 и N-3. Антиоксидантная активность возрастает с увеличением индуктивных свойств заместителя при С-5. При отсутствии электронодонорных заместителей в положении С-5 на проявление активности оказывает влияние наличие заместителя в положениях N-1 и N-3 [10].



Наряду с обнаружением антиоксидантов пиримидиновой структуры, обладающих антитоксической активностью, в синтетической химии сформировался подход, основанный на методе кластрирования фармаконов с природными веществами. Созданные таким путем лекарственные композиции оказывают терапевтическое воздействие в меньшей дозе, менее токсичны и обладают целым рядом новых полезных свойств. Ранее одним из авторов (В.А. Мышкин) было высказано предположение, что эффективными средствами коррекции мембранотоксического действия могут быть комплексные соединения, об-

ладающие антиоксидантными свойствами со стимулирующим действием на систему энергетического обмена. В этой связи в ИОХ Уфимского научного центра РАН был получен ряд комплексов производных 6-метилурацила с полифункциональными карбоновыми кислотами – янтарной, fumarовой, аскорбиновой, лимонной, проявляющих противогипоксическую и токсико-гипоксическую активность [1, 10].

Высокая противогипоксическая активность установлена у комплексного соединения 6-метилурацила и янтарной кислоты [7] и 1,3-бис(2-гидроксиэтил)-5-гидрокси-6-метилурацила и fumarовой кислоты [8].



R = H, OH; OCH₂CH₂OH; R₁ = H, CH₂CH₂OH;
R₂ = H, CH₂CH₂OH.

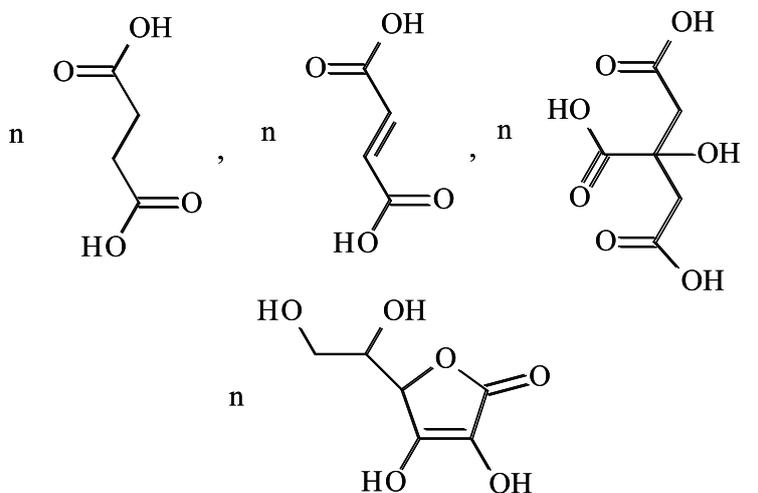


Рис. 3. Комплексные соединения производных 6-метилурацила с полифункциональными карбоновыми кислотами (янтарной, fumarовой, аскорбиновой, лимонной и др.), проявляющие антитоксическую активность

Выводы

Таким образом, антитоксические свойства производных 1,3-пиримидина являются важной составной частью их фармакологического спектра. Они служат основой для дальнейших целенаправленных исследований в этой области фармакологии, интерес к которой в настоящее время возрастает. Не исключено, что будущие лекарства будут найдены именно

среди описанного класса фармакологических средств – направленных корректоров токсического дисгемеостаза на основе производных пиримидина.

Список литературы

1. Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. 5-амино-6-метилурацил – перспективный антиоксидант пиримидиновой структуры // Доклады академии наук. – 2013. – Т. 448. – № 4. – С. 1–3.

2. Мышкин В.А., Хайбуллина З.Г., Башкатов С.А., Кривоногов В.П., Еникеев Д.А. Влияние метилурацила и оксиметилурацила на свободно-радикальное окисление в модельных системах // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 1995. – № 8. – С. 142–145.
3. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии). – Уфа, 2001. – 218 с.
4. Мышкин В.А. Антиоксидантная коррекция отравлений / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. – Уфа, 2009. – 393 с.
5. Мышкин В.А. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. – Уфа, 2010. – 176 с.
6. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс). – Уфа, 2012. – 163 с.
7. Патент РФ № 2259357 от 27.08.2005 Комплексное соединение 6-метилурацила с янтарной кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения / Кривоногов В.П., Мышкин В.А., Ибатуллина Г.Б., Чернышенко Ю.Н., и др.
8. Патент РФ № 2330025 от 27.07.2008 г. Комплексное соединение 1,3-бис (2-гидроксиэтил)-5-гидрокси-6-метилурацила с фумаровой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения / Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Бакиров А.Б. и др.
9. Сытинский И.А. Гамма-амино-масляная кислота-медиатор торможения. Из-во «Наука», Ленинградское отделение. – Л., 1977. – 139 с.
10. Чернышенко Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью: дис. ... канд. хим. наук. – Уфа, 2008. – 133 с.
11. Nishizava Y., Kadawa T., Hayashi M. Atopyrimidine group substances. – Y. Vitaminol., 1958. – Vol. 4. – P. 132–137.
12. Myshkin V.A., Khaibullina Z.G., Bashkatov S.A., Krivonogov V.P., Enikeev D.A. Effect of methyluracil and oksimetiluracil on free radical oxidation in model systems // Bull. Exper. Biology and meditsiny. 1995. no. 8. pp. 142–145.
13. Myshkin V.A., Bakirov A.B. Oxymethyluracil (descriptions of experimental pharmacology). Ufa. 2001 218 p.
14. Myshkin V.A. Antioxidant correction poisoning / V.A. Myshkin, D.A. Enikeev. Ufa, 2009. 393 p.
15. Myshkin V.A. Oxidative stress and liver damage in chemical exposures / V.A. Myshkin, A.B. Bakirov. Ufa. 2010. 176 p.
16. Myshkin V.A., Bakir A.B., Repin E.F. Correction of lipid peroxidation with damaging effects (hepatotropic poisons, hypoxia, stress). Ufa, 2012. 163 p.
17. Patent Russian Federation no. 2259357 from 27.08.2005 complex compound 6-methyluracil with succinic acid exhibiting antihypoxic activity and its production method / Krivonogov V.P., Myshkin V.A., Ibatullina G.B., Chernyshenko Y.N., et al.
18. Patent RF no. 2330025 from 27.07.2008 g. Complex compound 1,3-bis (2-hydroxyethyl)-5-hydroxy-6-methyluracil with fumaric acid exhibiting antihypoxic activity and its production method / Myshkin V.A., Ibatullina R.B., Abdrahmanov I.B., Mustafin A.G., Bakirov A.B. et al.
19. Sytinsky I.A. Gamma-amino-butyric acid, a neurotransmitter inhibition. Because «Наука», Leningrad Department. Leningrad. 1977. 139 p.
20. Chernyshenko Y.N. Synthesis of new derivatives of 6-methyluracil possessing pharmacological activity: Diss. Ph.D., Ufa, 2008 133 p.
21. Nishizava Y., Kadawa T., Hayashi M. Atopyrimidine group substances. Y. Vitaminol., 1958. Vol. 4 pp. 132–137.

References

1. Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Mustafin A.G., Chernyshenko Y.N., Fattakhov A.H., Abdrahmanov I.B., TOLSTIKOV GA 5-amino-6-methyluracil – promising antioxidant pyrimidine structure // Doklady nauk. 2013. T. 448. no. 4. pp. 1–3.
2. Myshkin V.A., Khaibullina Z.G., Bashkatov S.A., Krivonogov V.P., Enikeev D.A. Effect of methyluracil and oksimetiluracil on free radical oxidation in model systems // Bull. Exper. Biology and meditsiny. 1995. no. 8. pp. 142–145.

Рецензенты:

Миннибаев М.М., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Фролов Б.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, Оренбургская государственная медицинская академия, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 30.10.2014.