

УДК: 616.36:613.63

## АНТИТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИМИДИНОВ (СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ)

**Мышкин В.А.**, Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В., Смолянкин Д.А.,  
Байгильдин С.С., Каримов Д.О.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

*Впервые сделана попытка обобщить сведения по экспериментальному (доклиническому) изучению антитоксической активности производных пиримидина (ПП) – их влиянию на динамику и исходы токсического процесса при различных формах его проявления – острых, подострых, субхронических отравлениях ксенобиотиками, а также при химически индуцированных видах патологии. Выявлена связь между химическим строением и антитоксической активностью ПП. Проведенный анализ позволил выдвинуть гипотезу о многообразии потенциальных функций, свойственных этим соединениям, которые могут быть связаны с их способностью регулировать взаимопревращения свободнорадикальных соединений, обуславливающих «окислительный потенциал» клеток, оказывая в результате стабилизирующее действие на клеточные мембраны.*

**Ключевые слова:** пиримидины, антитоксическая активность, 5-гидроксипроизводное пиримидина, 5-аминопроизводное пиримидина, органопротективные эффекты, системные эффекты, оксиметилурацил, антиоксиданты, гепатопротекторы

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

## ANTITOXIC ACTIVITY OF PYRIMIDINES (STRUCTURE - ACTIVITY)

**Mushkin V. A.**, Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V., Smolyankin D.A.,  
Baygildin S.S., Karimov D.O.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

*For the first time, an attempt was made to summarize information on the experimental (preclinical) study of the antitoxic activity of pyrimidine derivatives (PP) - their influence on the dynamics and outcomes of the toxic process in various forms of its manifestation - acute, subacute, xenobiotic poisoning, as well as chemically induced types of pathology. The relationship between the chemical structure and the antitoxic activity of PP was revealed. The analysis made it possible to hypothesize the diversity of potential functions characteristic of these compounds, which may be related to their ability to regulate the interconversions of free radical compounds causing the "oxidative potential" of the cells, resulting in a stabilizing effect on the cell membranes.*

**Key words:** pyrimidines, antitoxic activity, pyrimidine 5-amino derivative, pyrimidine 5-amino derivative, organ-protective effects, systemic effects, oxymethyluracil, antioxidants, hepatoprotectors

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests.**

Термины «токсопиримидины» и «атоксопиримидины» возникли в результате обнаружения феномена идентичности судорожных приступов, вызванных действием на организм гидразидов (тиосемикарбазида, семикарбазида, изоникотинилгидразида) с действием токсопиримидина (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]. 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 [9,11]. При изучении механизма судорог, вызванных разными производными ТП, во всех случаях было показано торможение глутаматдекарбоксилазы (ГДК) мозга и снижение уровня  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Структурные аналоги ТП – атоксопиримидины, имеющие либо иную боковую цепь в 4-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].

**Результаты и обсуждение.** 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 антитоксической активностью обладают, как правило, производные 1,3-пиримидина, содержащие окси- или аминогруппы в 5-положении. Им присуще положительное поливалентное действие 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 (схема 1).

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 – антитоксической, лечебно-профилактической активности производных пиримидина, содержащих в 5-положении пиримидинового кольца окси- и аминогруппы.



Схема 1. Органопротективная активность пиримидинов

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 стабилизирующее действие на клеточные мембраны. За основу были положены результаты исследования, представленные в таблице. [1-8] (табл. 1). Однако этим не исчерпывается их защитный потенциал.

Таблица 1  
Защитные эффекты производных 1,3-пиримидина при различных формах токсического процесса [1-8]

№ 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 <sub>50</sub> ) зарина для мышей
4.	5-гидрокси-6-метилурацил +	карбофос	повышение защитной эффективности атропина –

	атропин		предупреждение отдаленного летального эффекта
5.	5-гидрокси-6-метилурацил + атропин	армин	повышение антидотной эффективности атропина, мембраностимулирующий эффект
6.	5-гидрокси-6-метилурацил + антидот П-3	армин	повышение эффективности профилактического антидота П-3
7.	5-гидрокси-6-метилурацил	дихлордиэтилсульфид	актопротекторный эффект у крыс, отравленных 2 DL <sub>50</sub> токсиканта
8.	5-гидрокси-6-метилурацил	карбофос	мембраностимулирующий эффект (по изменению флуоресценции зонда АНС в «тенях» эритроцитов)
9.	5-гидрокси-6-метилурацил	ПХБ – содержащий препарат «совтол-1»	повышение выживаемости мышей 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

1	2	3	4
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 <sub>2</sub>	деметгемоглобинизирующий эффект
18.	5-гидрокси-6-	токсическая	деметгемоглобинизирующий

	метилурацил	метгемоглобинемия, моделируемая NaNO <sub>2</sub>	эффект
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-гидрокси-урацил + Na сукцинат	острое отравление мышей натрия нитритом	антидотный эффект
23.	5-гидрокси-6-метилурацил + атропин	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

1	2	3	4
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 индуцированные виды патологии [3, 4, 5].

Многочисленные исследования антитоксической и антиоксидантной активности производных 5-гидрокси-6-метилурацила, выполненные на различных моделях, показывают, что указанные производные являются эффективной «ловушкой» 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, обладающие антиоксидантными свойствами со стимулирующим действием на систему энергогенеза. В этой связи в ФГБУН Уфимский Институт химии РАН был получен ряд комплексов производных 6-метилурацила с полифункциональными карбоновыми кислотами - янтарной, fumarовой, аскорбиновой, лимонной, проявляющих противогипоксическую активность [1, 10].

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

**Заключение.** Таким образом, антитоксическая активность производных 1,3-пиримилина является важной составной частью их фармакологического спектра. Она служит 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 дисгомеостаза на основе производных пиримидина.

**Список литературы:**

- 1 5-амино-6-метилурацил - перспективный антиоксидант пиримидиновой структуры / А.Р. Гимадиева, В.А. Мышкин, А.Г. Мустафин, Ю.Н. Чернышенко и др. // Доклады академии наук. - 2013. - Т. 448. - № 4. - С. 1-3.
- 2 Влияние метилурацила и оксиметилурацила на свободно-радикальное окисление в модельных системах / В.А. Мышкин, З.Г. Хайбуллина, С.А. Башкатов, В.П. Кривоногов, Д.А. Еникеев // Бюлл. экспер. биологии и медицины. - 1995. - № 8. - С. 142-145.
- 3 Мышкин, В.А. Оксиметилурацил. Очерки экспериментальной фармакологии / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. – 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. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс) / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Э.Ф. Репина. - 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 Р.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. - Л.: Из-во «Наука», Ленинградское отделение, 1977. - 139 с.
- 10 Чернышенко Ю. Н. Синтез новых производных 6-метилурацил, обладающих фармакологической активностью: дис ... канд. хим. наук. - Уфа, 2008. - 133 с.
- 11 Nishizava Y., Atoxopyrimidine group substances / Y. Nishizava, T. Kadawa, M. Hayashi. – Y. Vitaminol., 1958. - Vol. 4. - P. 132-137.

Поступила/Received: 05.10.2018

Принята в печать/Accepted: 17.10.2018