

УДК: 616.36:613.63

## ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ НОВЫХ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИГИПОКСИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ, И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Репина Э.Ф., Каримов Д.О.

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

Целью исследований являлось изучение гепатопротекторного действия комбинаций 5-гидрокси-6-метилурацила (ОМУ) с сукцинатом натрия, аскорбиновой, янтарной и фумаровой кислотами, проявляющих антигипоксические свойства. На модели острого токсического поражения печени тетрахлорметаном проведены исследования гепатопротекторного действия изучаемых соединений. Препараты вводили аутобредным крысам-самцам в дозе 50 мг/кг массы тела в профилактическом режиме дважды – за 2 часа, затем – за 1 час до воздействия токсиканта в течение шести дней. Проведенные исследования показали, что все изученные соединения при введении по профилактической схеме оказывают защитное действие на морфологическую структуру печени при воздействии токсиканта. Соединение ОМУ с янтарной и фумаровой кислотами оказалось более эффективным. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований по поиску и оценке антиоксидантной и антигипоксантной эффективности препаратов на основе комплексных соединений ОМУ на различных моделях интоксикации в режимах профилактической, сопроводительной и восстановительной коррекции.

**Ключевые слова:** тетрахлорметан, печень, морфология, коррекция, антигипоксанты

**Для цитирования:** Репина Э.Ф., Каримов Д.О. Опыт изучения новых комплексных соединений, обладающих антигипоксическими свойствами, и их использование для коррекции токсических повреждений печени. Медицина труда и экология человека. 2020; 4:71-78

**Для корреспонденции:** Репина Эльвира Фаридовна, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», канд. мед. наук, e-mail: e.f.repina@bk.ru.

**Финансирование:** работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения» на 2011–2015 гг. по теме 3.2, № Гос. регистрации 01201180369.

Синтез комплексных соединений 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия, аскорбиновой, янтарной и фумаровой кислотами выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ Гос. регистрации АААА-А19-119011790021-4).

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10410>

## EXPERIENCE OF STUDYING NEW COMPLEX COMPOUNDS WITH ANTIHYPOXIC PROPERTIES AND THEIR USE FOR CORRECTING TOXIC LIVER DAMAGE

Repina E.F., Karimov D.O.

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

*The aim of the study was to investigate the hepatoprotective effect of combinations of 5-hydroxy-6-methyluracil (OMU) with sodium succinate, ascorbic, succinic and fumaric acids, exhibiting antihypoxic properties. The studies on the hepatoprotective effect of the given compounds were carried out using the model of acute toxic liver damage with carbon tetrachloride. The studied drugs were prophylactically administered to outbred male rats at a dose of 50 mg / kg of body weight twice - 2 hours, then - 1 hour before exposure to the toxicant for six days. Studies have shown that all the compounds, when administered prophylactically, have a protective effect on the morphological structure of the liver exposed to a toxicant. The combination of HMU with succinic and fumaric acids turned out to be more effective. The data obtained indicate the expediency of further studies on the search and assessment of the antioxidant and antihypoxant efficacy of drugs based on HMU complex compounds on various models of intoxication in the modes of prophylactic, accompanying and restorative correction.*

**Keywords:** carbon tetrachloride, liver, morphology, correction, antihypoxants

**Citation:** Repina E.F., Karimov D.O. EXPERIENCE IN STUDYING NEW COMPLEX COMPOUNDS WITH ANTIHYPOXIC PROPERTIES AND THEIR USE FOR CORRECTING TOXIC LIVER DAMAGE. *Occupational Health and Human Ecology*. 2020; 4:71-78

**Correspondence:** Elvira F Repina., Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, CSc. (Medicine), e-mail: e.f.repina@bk.ru.

**Financing.** The work was carried out at the expense of subsidies for the fulfillment of a state task within the framework of the Rospotrebnadzor sectoral research program "Hygienic substantiation of minimizing risks for public health" for 2011-2015. on the 3.2. theme, State Registration № 01201180369.

The synthesis of complex compounds of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium succinate, ascorbic, succinic and fumaric acids was performed in accordance with the research plan of the Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (State Registration №. AAAA-A19-119011790021-4).

**Conflict of Interest:** The authors declare there is no known conflict of interest related to this publication.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10410>

Повышение устойчивости организма к гипоксии при воздействии экстремальных факторов внешней среды с помощью фармакологических средств является актуальной задачей [1,2].

Исследованиями установлено, что применение производных 6-метилурацила является одним из эффективных способов защиты организма при гипоксии [3].

При изучении свойств пиримидинов неоднократно предпринимались попытки использовать их в качестве гепатопротекторов. Экспериментальные данные

свидетельствуют, что оксиметилурацил (ОМУ) и его производные обладают гепатопротекторными свойствами при воздействии на организм промышленных токсикантов [4,5].

Это подтверждается результатами биохимических, морфологических, гистохимических и генетических исследований [6,7,8].

В основе фармакологических эффектов производных 6-метилурацила (в том числе ОМУ) лежат два первичных механизма: ингибирование свободно-радикального окисления и прямое защитное действие на биологические мембраны [3,9].

В то же время фактором, сдерживающим применение пиримидинов при патологиях, сопровождающихся развитием гипоксии, является их слабое влияние на процессы образования энергии в клетке. Поскольку гипоксические состояния сопутствуют практически любой патологии, в том числе индуцированной производственными токсикантами, современные исследователи сосредоточились на разработках веществ, облегчающих реакцию организма на гипоксию или предотвращающих ее развитие [10].

**Цель исследований:** изучение гепатопротекторного действия комбинаций 5-гидрокси-6-метилурацила (ОМУ) с сукцинатом натрия, аскорбиновой, янтарной и фумаровой кислотами, проявляющих антигипоксические свойства.

#### **Материалы и методы**

Изучение антигипоксических свойств новых комплексных соединений проведено во ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» под руководством профессора В.А. Мышкина. Комплексные соединения 5-гидрокси-6-метилурацила (ОМУ) с сукцинатом натрия, аскорбиновой, янтарной и фумаровой кислотами были синтезированы в Уфимском Институте химии УФИЦ РАН. Антигипоксическая активность изучалась на белых аутбредных мышах-самцах. Модели острой гемической (ОГЕГ) и гистотоксической (ОГТГ) гипоксий создавали по методикам, описанным в литературе [11]. Соединения вводили опытным мышам в профилактическом режиме в дозе 50 мг/кг массы тела внутривентриально трижды с интервалом 30 минут на обеих моделях гипоксий. С помощью секундомера определяли продолжительность жизни мышей после введения токсикантов.

На модели острого токсического поражения печени тетрахлорметаном, приведенной в литературе [12], проведены исследования гепатопротекторного действия изучаемых соединений. Изучаемые препараты вводили аутбредным крысам-самцам в дозе 50 мг/кг массы тела в профилактическом режиме дважды – за 2 часа, затем – за 1 час до воздействия токсиканта в течение шести дней.

Забор материала для морфологических исследований проводили на 7-е сутки эксперимента (исследования осуществлены при содействии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России).

Морфологические изменения в печени оценивали по наличию и характеру клеточных реакций; морфологическим проявлениям повреждения паренхимы; характеру и степени выраженности компенсаторно-приспособительных процессов.

#### **Результаты и обсуждение**

В таблицах 1 и 2 представлены результаты изучения антигипоксических свойств комплексных соединений. Из представленных данных видно, что изученные соединения обладают заметными антигипоксическими свойствами. На комплексные соединения

оксиметилурацила (ОМУ) с аскорбиновой кислотой и с сукцинатом натрия получены патенты РФ [13, 14].

Таблица 1

## Эффективность изучаемых соединений на модели острой гемической гипоксии (ОГег)

Соединения	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных	
		В минутах	В процентах
Контроль		16,14±1,35	100,0
ОМУ с аскорбиновой кислотой	50,0	23,43±2,37*	145,1
ОМУ с сукцинатом натрия	50,0	27,62±1,58*	171,0
ОМУ с янтарной и фумаровой кислотами	50,0	25,57±3,03	158,0

\* - различие достоверно ( $P<0,05$ ) по сравнению с контролем.

Таблица 2

## Эффективность изучаемых соединений на модели острой гистотоксической гипоксии (ОГтг)

Соединения	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных	
		В минутах	В процентах
Контроль		25,00±2,07	100,0
ОМУ с аскорбиновой кислотой	50,0	27,20±2,43	109,0
ОМУ с сукцинатом натрия	50,0	35,16±3,57*	140,6
ОМУ с янтарной и фумаровой кислотами	50,0	36,80±2,75**	147,0

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

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

При оценке тканей печени при профилактической схеме введения комплексного соединения ОМУ с сукцинатом натрия выявлялись морфологические изменения гепатоцитов центрлобулярных зон. Изменения касались только цитоплазмы клеток, размеры ядер и их структура у большинства клеток не изменялись. Вокруг портальных трактов выявлялись зоны неизмененных гепатоцитов. Печеночные пластинки (трабекулы), построенные из гепатоцитов, лежали ровно. Между печеночными трабекулами хорошо просматривались синусоиды, в которых находились звездчатые ретикулоэндотелиоциты с ярко-розовой цитоплазмой. В целом на гистологических препаратах печени большинства крыс этой группы выявлялись патоморфологические признаки дистрофии гепатоцитов, выраженных от слабой

до средней степени, которые можно считать обратимыми. Хотя у части животных данной группы определялись и более выраженные морфологические изменения, присущие токсическому гепатиту.

При оценке изменений в тканях печени крыс, которым профилактически вводилась комбинация ОМУ с аскорбиновой кислотой, установлено, что у части животных этой группы (3 из 8) дистрофические изменения паренхимы носили обратимый характер. Они были представлены довольно выраженной мелко и крупнокапельной вакуолизацией цитоплазмы. Гепатоциты перипортальных зон были ровные, имели одно, реже два ядра с одним или двумя ядрышками. Радиальность расположения печеночных трабекул сохранялась. Отдельные центральные вены и сосуды портальных трактов были расширены и кровенаполнены. У двух крыс патологические изменения печени были более выраженными (значительные воспалительные клеточные инфильтраты), хотя и сохранялась структура гепатоцитов вокруг портальных трактов. У трех крыс патологические изменения печени были более значительные. Большинство гепатоцитов подверглось балонной дистрофии, парциальному (частичному) некрозу цитоплазмы и колликвационному некрозу всей клетки. Таким образом, лишь у небольшой части животных этой группы изменения в паренхиме печени носили обратимый характер.

На фоне профилактического введения композиции оксиметилурацила с янтарной и фумаровой кислотами в печени животных определялись признаки жировой дистрофии. Вокруг центральной вены сохранялось трабекулярное строение. В области триад выявлялись большие участки печеночных клеток с неизменной структурой. Лишь у двух крыс выявлялись более выраженные патологические изменения.

В таблице 3 представлена сравнительная гепатопротекторная эффективность изученных комплексных соединений.

Таблица 3

### Сравнительная гепатопротекторная эффективность комплексных соединений

Эффективность	Соединение	Патоморфологические признаки (общее краткое заключение)
1 место	ОМУ + янтарная + фумаровая кислоты	Признаки жировой дистрофии. Вокруг центральной вены сохранялось трабекулярное строение. В области триад выявлялись большие участки печеночных клеток с неизменной структурой. Лишь у двух крыс выявлялись более выраженные патологические изменения.
2 место	ОМУ + сукцинат натрия	Признаки белковой и гидропической дистрофии гепатоцитов, выраженные от слабой до средней степени. У части крыс определялись более выраженные морфологические изменения, присущие токсическому гепатиту (цитоллиз и некроз отдельных гепатоцитов).
3 место	ОМУ + аскорбиновая кислота	Дистрофические изменения гепатоцитов централобулярных зон паренхимы печени средней степени. У части крыс патологические изменения были более выраженные – глубокие дистрофические изменения гепатоцитов вплоть до атрофии печеночной паренхимы, сопровождающиеся некротическими проявлениями и пролиферацией воспалительных клеток в паренхиме.

Из данных, представленных в таблице, видно, что все изученные соединения при введении по профилактической схеме оказывают защитное действие на морфологическую структуру печени при воздействии токсиканта. Однако комплексное соединение ОМУ с янтарной и фумаровой кислотами оказалось более эффективным. Следует отметить, что данное соединение также проявляло большие антигипоксические свойства на модели ОГТГ. Таким образом, проведенные исследования показали целесообразность применения антигипоксантов для защиты печени от токсического повреждения.

### **Выводы**

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований по поиску и оценке антигипоксической, в том числе антиоксидантной и антигипоксикантной, эффективности препаратов на основе комплексных соединений ОМУ на различных моделях интоксикации в режимах профилактической, сопроводительной и восстановительной коррекции.

### **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 Q1983 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. *Гепатопротекция с применением оксиметилурацила: Информационно-методическое письмо*. В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Э.Ф. Репина, А.Р. Гимадиева. Уфа; 2013; 11.
5. *Мирсаев Т.Р.* Гепатопротекторная активность оксиметилурацила. Автореф. дисс. канд. мед наук. Уфа; 2002.
6. *Мышкин В.А., А.Б. Бакиров.* Экспериментальная коррекция химических поражений печени производными пиримидина. Эффективность и механизм действия. Уфа; 2002.
7. *Савлуков А.И.* Коррекция химического поражения печени 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом и оксиметилурацилом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Уфа; 2002.
8. *Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Данилко К.В., Гимадиева А.Р., Бакиров А.Б.* Изучение гепатопротекторной активности производных пиримидина *in vitro*. // *Токсикологический вестник*, 2019; 4: 38-42.
9. *Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Репина Э.Ф.* Фармакологические подходы к разработке новой медицинской технологии повышения устойчивости к гипоксии. Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью



- населения в промышленно развитых регионах. Мат. науч.-пр. конф. с междунар. уч. Пермь; 2010. 525-528.
10. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Гепатопротекция с использованием оксиметилурацила. Профессиональные и экологические риски в медицине труда и экологии человека. Пути решения проблемы от теории к практике: материалы XLVIII научно-практической конференции с международным участием "Гигиена, организация здравоохранения и профпатология" и семинара "Актуальные вопросы современной профпатологии". Новокузнецк; 2013.
  11. Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов. М.: Медицина; 1989;125-132.
  12. Гонский Я.И., Корда М.М., Клиц И.Н. Влияние ацетилцистеина на антиоксидантную систему при экспериментальном токсическом поражении печени. *Фармакология и токсикология*. 1991; 54(5): 44-46.
  13. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия и способ его получения. Патент РФ, № 2475482; 2013.
  14. 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. Effectiveness of the effects of new pyrimidine derivatives on the physical performance of rats under conditions of the "swimming to capacity" test. *Human Ecology*. 2015; 01: 28-35.
2. Sosin D.V., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Parfenov E.A. Influence of the substance Q1983 on energy metabolism and oxygen consumption under conditions of acute exogenous hypoxia. *Human Ecology*. 2015; 01: 21-27.
3. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Gimadieva A.R. The use of derivatives of 6-methyluracil to increase the body's resistance in extreme conditions. In the book: Modern ecological and anthropological methodology for studying and solving problems of public health: Proceedings of the intern. interbranch. conf., dedicated. to the 25th anniversary of the Chernobyl disaster. Kazan; 2011; 192-196.
4. Hepatoprotection using oxymethyluracil: Information and methodological letter. V.A. Myshkin, A.B. Bakirov, E.F. Repina, A.R. Gimadieva. Ufa; 2013; 11.
5. Mirsaev T.R. Hepatoprotective activity of oxymethyluracil. Abstract of the PhD thesis (Medicine). Ufa; 2002.
6. Myshkin V.A., A.B. Bakirov. Experimental correction of chemical lesions of the liver with pyrimidine derivatives. Efficiency and mechanism of action. Ufa; 2002.
7. Savlukov A.I. Correction of chemical damage to the liver with 1,3,6-trimethyl-5-hydroxyuracil and oxymethyluracil. Abstract of the PhD thesis (Medicine). Ufa; 2002.
8. Kudoyarov E.R., Karimov D.D., Kutlina T.G., Karimov D.O., Mukhammadieva G.F., Khusnutdinov a N.Yu., Danilko K.V., Gimadieva A.R., Bakirov A.B. Studies on hepatoprotective activity of pyrimidine derivatives in vitro. // *Toxicological Bulletin*, 2019; 4: 38-42.

9. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Repina E.F. Pharmacological approaches to the development of new medical technology for increasing resistance to hypoxia. Hygienic and medical preventive technologies for managing public health risks in industrialized regions. Proceedings of the scientific-pr. conf. with intern. participation. Perm; 2010.525-528.
10. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Hepatoprotection using oxymethyluracil. Occupational and environmental risks in occupational medicine and human ecology. Ways of solving the problem from theory to practice: proceedings of the XIVIII scientific-practical conference with international participation "Hygiene, organization of health care and occupational pathology" and the seminar "Topical issues of modern occupational pathology". Novokuznetsk; 2013.
11. Voronina T.A. Experimental characteristics of antihypoxic properties of nootropic drugs. M.: Medicine; 1989; 125-132.
12. Gonskiy Ya.I., Korda MM, Klits IN. The effect of acetylcysteine on the antioxidant system in experimental toxic liver damage. Pharmacology and toxicology. 1991; 54 (5): 44-46.
13. Complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium succinate and method of its preparation. RF patent, No. 2475482; 2013.
14. Complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid, exhibiting antihypoxic activity, and a method for its preparation. RF patent № 2612517; 2017.

Поступила/Received: 16.10.2020

Принята в печать/Accepted: 28.10.2020