

УДК: 615.03 : 612.084 : 331.43

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ, ПОВЫШАЮЩИХ УСТОЙЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМА К ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Бакиров А.Б.^{1,2}, Мышкин В.А.¹, Репина Э.Ф.¹, Тимашева Г.В.¹,
Хуснутдинова Н.Ю.¹, Кудояров Э.Р.¹, Смолянкин Д.А.¹

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

2 - ГБОУ ВПО «Башкирский Государственный медицинский университет». Уфа, Россия

Обобщены результаты экспериментальных исследований, направленных на поиск новых комплексных соединений, повышающих устойчивость организма к воздействию химических факторов. Представлены новые данные о патогенетической значимости свободно-радикального окисления в токсогенезе, путях и методах коррекции химических поражений организма. Оценена защитная эффективность существующих и новых фармакологических комплексов на основе производных пиримидина и полифункциональных карбоновых кислот (янтарной и фумаровой).

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, интоксикация, токсогенез, антиоксиданты, антигипоксанты, фармакопрофилактика.

EXPERIMENTAL STUDY OF EFFECTIVENESS OF PHARMACOLOGICAL COMPLEXES INCREASING THE BODY RESISTANCE TO CHEMICAL EXPOSURE

Bakirov A.B.^{1,2}, Myshkin V.A.¹, Repina E.F.¹, Timasheva G.V.¹,
Khusnutdinova N.Y.¹, Kudoyarov E.R.¹, Smolyankin D.A.¹

1- Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia

2- Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The results of experimental studies aimed at finding new complex compounds that increase the body's resistance to chemical factors. New data on the pathogenetic significance of free-radical oxidation in toxogenez, ways and methods of correction of chemical lesions of the body. Evaluated the protective efficacy of existing and new pharmacological complexes based on pyrimidine derivatives and polyfunctional carboxylic acids (succinic and fumaric).

Key words: lipid peroxidation, intoxication, toxogenez, antioxidants, antihypoxants, pharmacoprophylaxis.

Состояние дел в различных сферах обеспечения химической безопасности говорит о том, что защищенность населения и среды его обитания на территории России от опасных химических факторов не доведена до уровня, при котором отсут-

ствуют риски причинения вреда жизни и здоровью людей. В РФ в настоящее время функционирует свыше 10 тыс. потенциально опасных химических объектов. Ежегодно на пожарах в стране гибнет более 15 тыс. человек, при этом большая часть - от

воздействия опасных химических веществ, образующихся в результате горения. Прогнозные оценки на ближайшую перспективу показывают, что тенденция повышения вероятности аварий химической природы в ближайшем будущем будет сохраняться.

Основу государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности составляет последовательное снижение до приемлемого уровня риска воздействия на человека опасных химических факторов. В последние годы в стране был разработан ряд нормативно-правовых и законодательных актов в области регулирования химических веществ. Успешно реализована программа «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 гг.)». Значительное внимание в программе было уделено, в том числе, вопросам превентивной защиты персонала опасных объектов и населения, а также созданию новых эффективных средств индивидуальной и коллективной защиты человека [14]. Принимаемые на уровне правительства меры нацелены на обеспечение защиты жизни и здоровья людей, их реализация позволит снизить реальную химическую нагрузку на население России. Вместе с тем, в условиях современной экономической обстановки, финансовое обеспечение радикальных мер противохимического противодействия резко ограничено. В связи с этим представляется весьма актуальным поиск паллиативных (вспомогательных) методов защиты населения от неблагоприятных химических воздействий. К подобным мерам можно отнести использование различных фармакологических средств, повышающих устойчивость организма к неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды [15].

Цель: поиск новых возможностей паллиативной защиты организма от химических воздействий на основе значимости процесса перекисного окисления липидов в токсогенезе.

В отделе токсикологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» совместно с Институтом органической химии УНЦ РАН на протяжении многих лет, а с 2006 года – в рамках реализации отраслевых научно-исследовательских программ, проводились экспериментальные исследования по поиску и изучению биологической активности новых комплексных соединений производных пиримидина и полифункциональных карбоновых кислот. Синтезированы новые биологически активные вещества, обладающие антигипоксической, антиоксидантной, гепатотропной и реабилитационной активностью.

На моделях гемической гипоксии, имобилизационного стресса, химически индуцированных патологий (дихлорэтан, тетрахлорметан, полихлорированные бифенилы, карбофос, хлорфенолы, этанол) были изучены процессы свободно-радикального окисления, антиоксидантной защиты в различных органах и тканях организма лабораторных животных. Оценена защитная эффективность существующих (мексидол, реамберин, тонарол, ацетилцистеин, токоферол, аскорбиновая кислота и др.) и новых фармакологических комплексов, синтезированных в Институте органической химии УНЦ РАН на основе производных пиримидина и полифункциональных карбоновых кислот (янтарной и фумаровой). Результаты исследований отражены в монографиях, ряде публикаций, в Патентах РФ на изобретения [1-13].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что химически индуцированные повреждения органов и систем в

большинстве случаев сопровождаются развитием окислительного стресса (ОС). Выявлена связь между ведущим проявлением ОС – перекисным окислением липидов (ПОЛ), системами антиоксидантной защиты с этиопатогенезом поражений. Наряду с некрозом, апоптозом, ишемией органов, ОС является типовым патологическим процессом при повреждениях органов-мишеней стрессорной и токсико-гипоксической природы. В нашем случае ОС можно рассматривать как типовой патологический процесс, поскольку он возникает в результате действия различных этиологических факторов - химических веществ, имеющих разную структуру, острой гемической гипоксии и иммобилизационного стресса. В условиях внешней агрессии ОС закономерно развивается независимо от вида организма, характеризуется сходством механизмов развития (патогенетическим сходством) и патофизиологических эффектов (симптоматическое сходство). Было установлено, что ОС способен к самоподдержанию и саморазвитию. В то же время, эксперименты показали, что развитие ОС в условиях химически индуцированной патологии печени зависит также от исходного состояния организма и дозы внешнего воздействия. Подавление ксенобиотиками реакций ОС может иметь патогенетическое значение.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при экспериментальных интоксикациях различными классами химических соединений основными последствиями нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия являются:

- окислительный стресс;
- нарушения ПОЛ (активация или подавление активности);

- нарушение проницаемости и изменение электрического заряда биологических мембран;
- нарушение активности ферментов;
- метгемоглобинемия и гипоксия;
- нарушение биоэнергетических процессов;
- нарушение интегральных показателей состояния организма (летальный эффект).

В ходе исследований показано, что комплексные соединения производных пиримидина с сукцинатом в качестве защитных средств имеют преимущества по сравнению с исходными соединениями, что обусловлено положительным влиянием на процессы энергогенеза. Сочетанное применение оксиметилурацила с препаратами, содержащими сукцинат (мексидол), эффективнее монотерапии. Антиоксидантные эффекты производных пиримидина и их комплексных соединений хорошо выражены в различных режимах их применения: предупредительном, сопроводительном и восстановительном.

Применение в качестве средств фармакологической коррекции некоторых производных пиримидина, обладающих антиоксидантной, антигипоксической, актопротекторной активностью в виде монотерапии или в комбинации с антидотами оказывает благоприятное влияние на нарушенное токсикантами прооксидантно-антиоксидантное равновесие в органах и тканях и, в значительной степени, ограничивает или предупреждает развитие неблагоприятных последствий этого нарушения. Учитывая сложный, многогранный характер нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия в различные фазы интоксикаций, можно заключить, что для их коррекции необходимы фармакологические средства с широким спектром защитно-восстановительной активности, дей-

ствующие на базальные клеточные процессы, определяющие резистентность клеток и способность к репарации, повышающие общие адаптационные возможности организма.

Важным результатом проведенных исследований явился синтез новых биологически активных веществ и доклиническое изучение их защитно-восстановительной активности при различных формах интоксикаций. Получены количественные характеристики антирадикальной и антиоксидантной активности производных пиримидина и полифункциональных карбоновых кислот, что позволило провести сравнительную оценку их относительной ингибирующей и защитной эффективности. Производные пиримидина, а также их молекулярные комплексы являются и «ловушками радикалов», ингибируют процессы перекисного окисления липидов как на стадии инициации, так и на стадии продолжения цепи свободно-радикального окисления.

Выводы:

1. Полученные данные позволяют констатировать, что изменение активности процесса ПОЛ представляет собой наиболее общее звено токсигенеза в цепи: нарушение метаболизма – цитолиз и требуют соответствующей фармакологической коррекции антиоксидантным действием независимо от того, является ли оно первичным или носит вторичный характер. Патогенетическое значение может иметь не только активация ПОЛ, но и его подавление.

2. Важным условием активации процесса ПОЛ в органах (тканях) при интоксикациях является ослабление естественных антиоксидантных факторов – нарушение активности энзиматического звена антиоксидантной системы. Среди факторов патогенеза интоксикаций важное значение

имеют гипоксия, энергетический дефицит, прямое мембранотоксическое действие.

3. Эффективная терапия химических видов патологии может быть успешной, если она будет учитывать базисный (т.е. специфический) и кофакторный (неспецифический) патогенез. Примерами практической реализации этого направления являются новые комплексные соединения производных пиримидина с полифункциональными карбоновыми кислотами.

4. Разработан дифференцированный подход к метаболической коррекции химически индуцированных видов патологии печени, обусловленных нарушением процессов перекисного окисления липидов.

В заключение следует отметить, что теоретические и экспериментальные исследования, доказывающие значимость окислительного стресса в механизмах окислительных и деструктивных повреждений различных органов и тканей может служить основанием для совершенствования направленной антиоксидантной терапии, а также разработки и пополнения арсенала стресспротекторных и гепатопротекторных средств.

Проживание людей в зонах риска природных и техногенных катастроф, в экологически неблагоприятных регионах требует дальнейшего поиска подходов к фармакопрофилактике химических поражений. Одним из таких подходов предлагается «бинарный» метод, основанный на своевременном использовании новых фармакологических комплексов, обладающих антиоксидантной и противогипоксической активностью и действующих на две составляющие метаболизма – пластический и энергетический обмен.

Список литературы:

1. Способ моделирования хронической гепатопатии : пат. РФ на изобретение № 2343556 от 10.01.2009/ Р. Б. Ибатуллина, В. А. Мышкин, А. Б. Бакиров.
2. Ибатуллина Р.Б. Защитно-восстановительный эффект антиоксидантов при экспериментальной интоксикации хлорфенолами / Р.Б. Ибатуллина, В.А. Мышкин // Медицина труда и промышленная экология. 2002. № 5. С. 28 - 31.
3. Мышкин В.А. Оксиметилурацил. Очерки экспериментальной фармакологии /В. А. Мышкин, А. Б. Бакиров. Уфа, 2001. 218 с.
4. Мышкин В.А. Экспериментальная коррекция химических поражений печени производными пиримидина. Эффективность и механизм действия / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. Уфа, 2002. 150 с.
5. Способ моделирования токсической гепатопатии: патент на изобретение № 2188457 от 27.08.2002/ В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, Н.И. Симонова, А.Б. Бакиров.
6. Способ моделирования цирроза печени : патент на изобретение № 2197018 от 20.01.2003 / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, А.И. Савлуков
7. Мышкин В.А. Влияние актопротекторов на перекисное окисление липидов и состояние мембран эритроцитов у крыс при отравлении карбофосом / В.А. Мышкин, И.А.Гуляева, Р.Б. Ибатуллина и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. М. 2004. № 3. С. 10 - 12.
8. Мышкин В.А. Комбинированная фармакокоррекция гипоксии, вызванной экспериментальной нитритной интоксикацией / В.А.Мышкин, Р.К. Игбаев, Р.Б. Ибатуллина и др. // Университетская наука: Взгляд в будущее: сб. тр. Юбилейной научной конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН, посв. 70-летию КГМУ. Курск, КГМУ. 2005. Т. 2. С. 135 - 136.
9. Мышкин В.А. Морфофункциональные показатели печени крыс при интоксикации по-лихлорированными бифенилами / В.А.Мышкин, Е.С.Волкова, Р.Б.Ибатуллина и др. // Токси-кологический вестник. 2006. № 6. С. 159 -160.
10. Мышкин В.А. Поражение печени химическими веществами: Функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, А.Б. Бакиров. Уфа: Гилем, 2007. 177 с.
11. Мышкин В.А. Полихлорированные бифенилы и новые модели патологии печени / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2009. № 1. С. 255-259.
12. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. Уфа Челябинск, 2010. 393 с.
13. Мышкин В.А. Окислительный стресс и патология печени при химических воздействиях // В. А. Мышкин, А. Б. Бакиров. Уфа, 2010. 176 с.
14. Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы химической и биологической безопасности // Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда : сб. науч. тр. Всеросс. научн. - практ. конф. с междунар. участием. Уфа, 2010. С. 17 - 19.
15. Саноцкий И.В. К проблеме паллиативных мер защиты при химических воздействиях // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 2. С. 10 – 14.