

УДК 616.36-008-02:615.9:547.562.33]:547.854.4-092.9

Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор

Мышкин В.А.¹, Еникеев Д.А.², Срубиллин Д.В.², Гимадиева А.Р.³¹ — ФГБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», г.Уфа² — ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрав РФ, г.Уфа³ — ФГБУН «Уфимский институт химии РАН», г.Уфа

Обзор посвящен роли антиоксидантов пиримидиновой структуры в преодолении гепатотоксичности стойких органических загрязнителей. Особое внимание уделено оксиметилурацилу (5-гидрокси-6-метилурацил). Обобщены результаты экспериментальных исследований антиоксидантных свойств и гепатозащитных эффектов производных 6-метилурацила и их комплексных соединений с сукцинатом, аскорбатом, фумаратом, глутатионом и ацетилцистеином на моделях поражения печени хлорированными углеводородами и ПХБ-содержащими препаратами «совтол-1» и «совол». Оксиметилурацил не уступает по выраженности гепатозащитного действия эталонному гепатопротектору силимарину на моделях поражения печени тетрахлорметаном, ПХБ-содержащим препаратом «совтол-1» и превосходит его на моделях поражения печени дихлорэтаном и сочетанием «совтол-1» + этанол.

Ключевые слова: гепатотоксичность, оксидативный стресс, производные пиримидина, гепатотоксиканты, оксиметилурацил, антиоксиданты, перекисное окисление липидов

Для корреспонденции: Еникеев Дамир Ахметович, enikeyev@mail.ru

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Поступила 14.09.2015

Experimental evaluation of pyrimidine derivatives using models of the toxically damaged liver: a review

Myshkin V.A.¹, Enikeyev D.A.², Srubilin D.V.², Gimadieva A.R.³¹ — Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology», Ufa² — Bashkirian State Medical University, Ufa³ — Institute of Organic Chemistry of Ufa RAS Scientific Centre, Ufa

The review focuses on the role of antioxidants of pyrimidine patterns in overcoming hepatotoxicity of persistent organic pollutants. Special attention is paid to oxymethyluracil (5-hydroxy-6-methyluracil). The experimental results of studies on antioxidant properties and hepatoprotective effects of 6-methyluracil derivatives and their complex compounds with succinate, ascorbate, fumarate, glutathione and acetylcysteine using the liver damage models induced by chlorinated hydrocarbons and PCB-containing agents «sovtol-1» and «sovol» have been summarized. According to the intensity of hepatoprotective effects oxymethyluracil does not yield to the hepatoprotector «silimarine» using the models of liver damage caused by tetrachlormethane, PCB-containing agent «sovtol-1» and surpasses it in liver damage models induced by dichloromethane and the combination of «sovtol-1» + ethanol.

Key words: hepatotoxicity, oxidative stress, pyrimidine derivatives, hepatotoxicity, oxymethyluracil, antioxidants, lipid peroxidation

For correspondence: Еникеев Дамир Ахметович, enikeyev@mail.ru

Received 14.09.2015

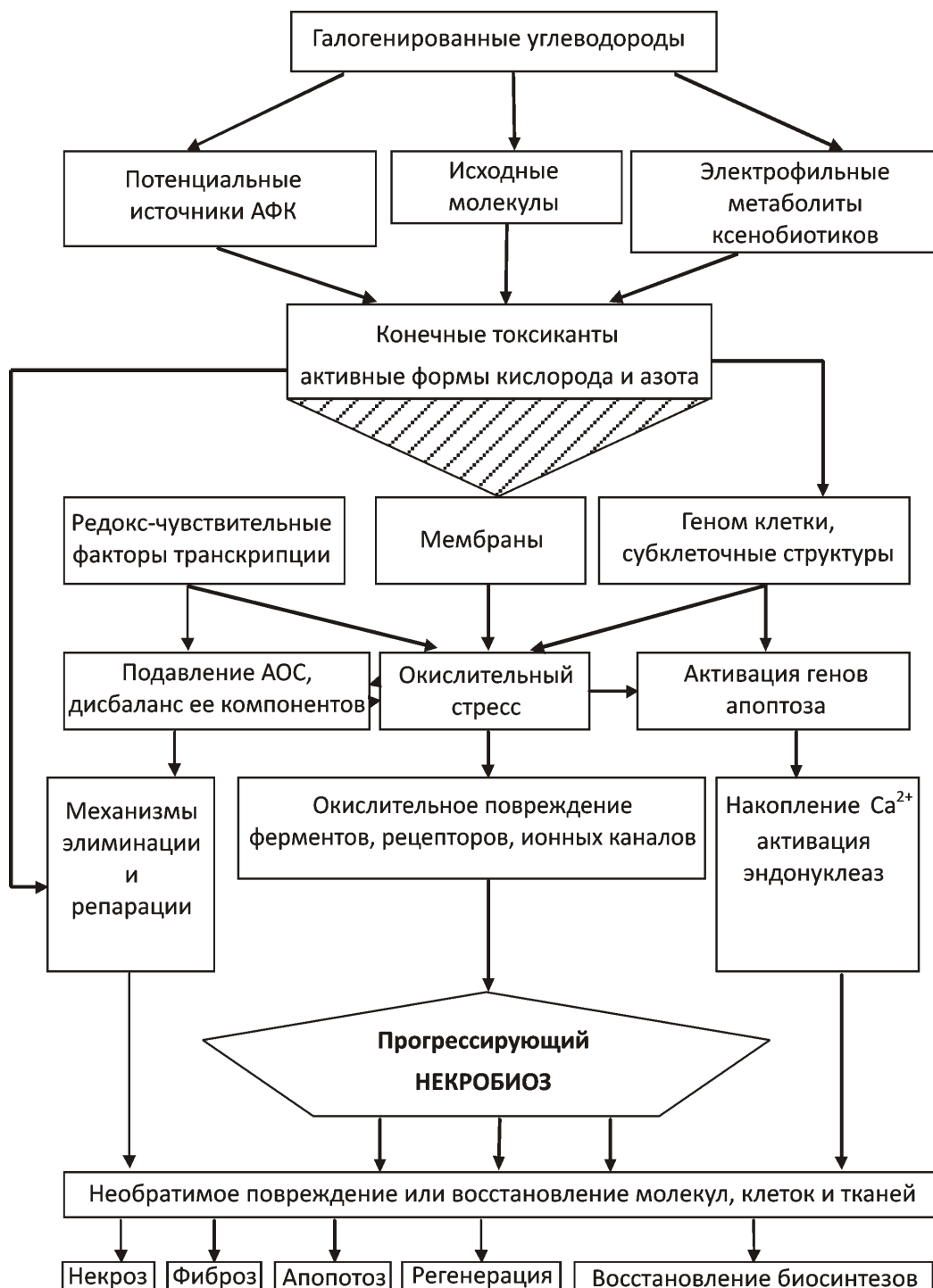
Гепатотоксичность — это свойство химических веществ вызывать структурно-функциональные нарушения печени немеханическим путем [14, 25]. Гепатотоксичностью обладают природные соединения, продуцируемые растениями, грибами, микроорганизмами, минералы, продукты химической и фармацевтической промышленности, отходы этих видов производственной деятельности. Однако лишь некоторые из числа перечисленных, к которым порог чувствительности печени существенно ниже, чем других органов и систем, условно могут быть названы гепатотоксикантами [25, 35]. Наиболее важное токсикологическое значение имеют хлорированные углеводороды и полихлорированные бифенилы (ПХБ).

Высокая чувствительность печени к химическим соединениям определяется несколькими обстоятельствами. Во-первых, печень — это первый орган, стоящий на пути ксенобиотика, резорбировавшегося во внутренние среды организма. Во-вторых, печень — это основной орган, ответственный за метаболизм чужеродных веществ. Поскольку биопревращение ксенобиотика сопряжено с образованием высокореакционноспособных промежуточных продуктов и инициацией свободнорадикальных процессов, в ходе метаболизма весьма вероятно повреждение органа. Проведение гигиенических мероприятий позволило существенно оздоровить условия труда на производстве, поэтому случаи острых ток-

сических поражений печени редки. Однако подострое и хроническое поражение печени отмечают достаточно часто [25, 35].

Изменения со стороны органа у лиц, подвергшихся воздействию токсиканта, могут быть трудно диагностируемы. Рутинные методы исследования порой оказываются недостаточно чувствительными, чтобы выявить неблагоприятный эффект от длительного действия производственного токсиканта. В таких случаях патологию логично выявить только с помощью специальных методов диагностики. Поэтому гепатотоксическое действие может развиваться постепенно, в течение нескольких меся-

цев и даже лет, при этом оставаясь нераспознанным. Клинические проявления токсических поражений печени многообразны — от бессимптомных кратковременных изменений биохимических тестов до длительной желтухи и тяжелой печеночной недостаточности. Литература, посвященная этому вопросу, подтверждает сложность проблемы из-за разнообразия клинического материала [14, 34, 35], а также из-за взаимосвязанности патологических процессов у одного и того же пациента, особенностей генетического полиморфизма ферментов метаболизма ксенобиотиков и связанных с этим вариантов фармакологического ответа [18, 35].



Принципиальная схема патогенного действия галогенированных углеводородов с учетом свободнорадикального механизма повреждения.

Антиоксидантные эффекты производных пириимидина при различных формах токсического процесса

№ п/п	Соединение	Модель	Параметры АО-эффекта: активность ПОЛ, локализация, показатели	Год обнаружения
1	5-гидрокси-6-метилурацил	Острое отравление крыс зоманом	Подавление активности ПОЛ в полушариях мозга, ТБК-РП	1982
2	5-гидрокси-6-метилурацил + атропин	То же	Подавление активности ПОЛ в полушариях мозга, ТБК-РП	1982
3	5-гидрокси-6-метилурацил + ИТ-229	То же	Подавление гиперактивности ПОЛ в полушариях мозга, ТБК-РП	1982
4	5-гидрокси-6-метилурацил	Острое отравление крыс дихлордиэтилсульфидом	Ограничение гиперактивности ПОЛ в полушариях мозга, ТБК-РП, ДК	1982
5	5-гидрокси-6-метилурацил + атропин	Острое отравление крыс карбофосом	Регулирующий эффект на ПОЛ (подавление активности — активация) в полушариях головного мозга, ДК, ШО	1989
6	5-гидрокси-6-метилурацил + атропин	То же	Подавление гиперактивации ПОЛ в миокарде крыс (ДК, ШО)	1989
7	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострая интоксикация крыс ПХБ-содержащим препаратом "Совтол-1"	Ограничение гиперактивности ПОЛ в печени крыс (ТБК-РП). Нормализация активности каталазы	1994
8	5-аминоурацил	Острая интоксикация крыс натрия нитритом	Подавление гиперактивации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга (ДК, ШО)	1994
9	5-амино-6-метилурацил	Подострая интоксикация крыс натрия нитритом	Ограничение активации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга, нормализация активности СОД	1994
10	5-гидрокси-6-метилурацил	Острая интоксикация крыс натрия нитритом	Подавление гиперактивации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга (ДК, ШО)	1994
11	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострая интоксикация крыс натрия нитритом	Ограничение активации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга (ДК, ШО). Сохранение активности ферментативного звена АОС (каталазы, СОД)	1994
12	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострая интоксикация крыс карбофосом	Ограничение активации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга (ДК, ШО), печени	1998
13	5-гидрокси-6-метилурацил	Острая интоксикация крыс этанолом	Ограничение активации ПОЛ в эритроцитах, печени, полушариях головного мозга (ШО, ТБК-РП)	1998
14	5-гидрокси-6-метилурацил	Гепатопатии у рабочих цеха по производству хлорфенола п/о "Химпром"	Нормализация активности ПОЛ в крови, снижение уровня активации ПОЛ в печени (ТБК-РП)	1998
15	5-гидрокси-6-метилурацил + атропин	Отдаленный летальный эффект карбофоса	Сохранение активности ПОЛ в полушариях головного мозга на 42-е — 43-и сутки после введения крысами токсической дозы карбофоса (ДК)	1998
16	5-гидрокси-6-метилурацил	Острый токсический гепатит, моделируемый тетрахлорметанолом (ТХМ)	Подавление гиперактивности ПОЛ в ткани печени (ДК, ТБК-РП), сохранение активности каталазы	2000
17	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострый токсический гепатит, моделируемый дихлорэтаном (ДХЭ)	Подавление гиперактивности ПОЛ в ткани печени (ИДС; ДК, ТБК-РП)	2000
18	Комплекс 1.3.6-триметил-5-гидроксиурацил + натрия сукцинат	Подострый токсический гепатит, моделируемый ДХЭ	Нормализация активности ПОЛ в ткани печени (ИДС, ДК, ТБК-РП), восстановление активности СОД, глутатионпероксидазы	2000
19	Комплекс 1.3.6-триметил-5-гидроксиурацил + натрия сукцинат	Токсическая гепатопатия, моделируемая ПХБ-содержащим препаратом "совтол-1"	Нормализация активности ПОЛ в ткани печени (ИДС, ДК, ШО)	2000
20	5-гидрокси-6-метилурацил + глута-тион	Токсическая гепатопатия, моделируемая ПХБ-содержащим препаратом "совтол-1"	Нормализация активности ПОЛ в ткани печени (ИДС, ДК, ШО), сохранение активности каталазы; уровня SH-групп	2000
21	5-гидрокси-6-метилурацил + триовит	Острая интоксикация 2.4 дихлорфенолом (2.4-ДХФ)	Снижение гиперактивности ПОЛ в крови и печени по показателям ДК и ТБК-РП	2002
22	5-гидрокси-6-метилурацил + ацетилцистеин	Подострая интоксикация ПХБ-содержащим препаратом "Совол"	Нормализация ПОЛ, восстановление активности ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ в печени крыс	2009

№ п/п	Соединение	Модель	Параметры АО-эффекта: активность ПОЛ, локализация, показатели	Год обновления
23	5-гидрокси-6-метилурацил + мильгамма	Подострая интоксикация 2.4-ДХФ	Нормализация активности ПОЛ в крови, в ткани печени (ДК, ШО)	2002
24	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострая интоксикация ортохлорфенолом	Нормализация активности ПОЛ в крови, в ткани печени (ДК, ШО)	2002
25	Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацил + натрия сукцинат	Подострая интоксикация тетрахлорметаном + острая гипоксическая гипоксия старых крыс	Повышение выживаемости, нормализации ПОЛ в печени, эритроцитах крыс (ДК, ШО)	2006—2008
26	5-гидрокси-6-метилурацил + натрия сукцинат комплексное соединение	Гепаторенальный синдром, моделируемый тетрахлорметаном	Нормализация активности ПОЛ в ткани печени и почек (ДК, ШО) у крыс	2010—2014

Молекулярной основой генетического полиморфизма является наличие мутантных аллелей генов. В организме человека полиморфными являются гены цитохром-зависимых монооксигенов [СУР 4505]: СУР1/2, СУР 2А6, СУР 2С9, СУР2Д6, СУР2Е [18]. Основными осложнениями гепатотоксичности являются: гепатопатии, токсические гепатиты, фиброз и цирроз печени [10, 23]. Чаще других встречаются токсические гепатопатии (повышение активности аминотрансфераз, фосфатаз, гипербилирубинемия) [8, 20].

Морфологические проявления гепатотоксичности переменны и, как правило, характеризуются гепатоцеллюлярными и холестатическими нарушениями [15]. Структурными маркерами гепатотоксичности являются центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз, центролобулярные некрозы, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов и интрагепатоцеллюлярный холестаза [8, 10].

Различают следующие морфологические варианты поражения печени: некроз гепатоцитов I зоны ацинуса; митохондриальные цитопатии; фиброз; стеатогепатит; поражение сосудов; паренхиматозно-канальцевый холестаза; внутрипротоковый холестаза; склерозирующий холангит [1, 9, 12]. Механизмы гепатотоксичности галогенированных углеводородов связывают с мембраноповреждающим эффектом, который приводит к расстройству функционирования каскада митохондриальных и микросомальных ферментов, участвующих в поддержании гомеостаза клетки, ее репарации и элиминации ксенобиотиков [4, 14] (рисунок).

Наряду с монооксигенированием системы цитохрома Р-450 катализируют и оксидантные реакции с генерацией активных форм кислорода (АФК) [4, 14]. Поэтому токсикутанты, подвергаясь монооксигенированию, преобразуются не только в активные метаболиты, но и проявляют прооксидантную активность с которой связывают гепатотоксичность галогенированных углеводородов. Токсины, образующиеся в реакциях радикального окисления, индуцируют в ретикулоцитах (клетках Купфера) и нейтрофилах кислородный «взрыв» образования АФК и высвобождение цитокинов, что увеличивает гепатотоксичность.

С учетом современной структуры этиологических факторов, инициирующих развитие острых токсических нарушений печени преобладают этанол и лекарственные препараты [29]. В то же время, промышленные токсикутанты также являются самыми распространенными факторами токсического поражения печени у людей [20]. Наибольшее значение с токсикологической точки зрения имеют хлорированные углеводороды — тетрахлорметан (ТХМ) и дихлорэтан (ДХЭ) [20].

Механизмы гепатотоксичности ТХМ и ДХЭ связывают с прямым ингибирующим влиянием на клеточные мембраны и мультиферментную систему цитохрома Р-450 зависимых монооксигеназ, основная функция которой заключается в превращении гидрофобных липофильных молекул в их полярные водорастворимые аналоги. Образующиеся метаболиты превращаются в еще более полярные и легко экскретируемые соединения при участии ферментных систем II фазы биотрансформации: глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, сульфотрансферазы, эпоксигидролазы, УДФ — глюкуронилтрансферазы, глутатионредуктазы и др. [4, 14].

При участии цитохрома Р-450 в ходе монооксигенирования ксенобиотиков образуются реактивные метаболиты, реализующие специфические эффекты. В то же время осуществляется выведение токсических продуктов из организма путем реакции конъюгирования. На основании этих представлений сформировано положение о том, что подавление монооксигеназ, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, снижает их биологическую активность не только за счет индукции резистентности, но и в результате неблагоприятного воздействия на метаболические превращения [1, 4, 14]. Ингибирование монооксигеназ сопровождается увеличением проявлений их токсического действия [1, 4]. В результате развивается печеночная недостаточность со снижением детоксицирующей функции печени, что способствует поддержанию в крови высоких концентраций ксенобиотиков и их активированных метаболитов — так формируется порочный круг органических поражений.

Независимо от повреждающего фактора: ТХМ или ДХЭ, одним из первых звеньев цепочки патологических нарушений (токсогенеза) является мембраноповреждающий эффект, который приводит к расстройству функционирования каскада микросомальных и митохондриальных ферментов, участвующих в поддержании гомеостаза клетки, ее репарации и элиминации ксенобиотиков (или их метаболитов). Следующим этапом становится нарушение энергообразования в клетке, и как следствие, избыточное образование свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к двум типичным интегральным механизмам повреждения и гибели клеток: гипоксическому и свободнорадикальному некробиозу. Возникший порочный круг не дает возможности гепатоцитам реализовать механизмы естественной цитопротекции [14, 20]. С точки зрения фармакологической коррекции, весьма существенной помощью для клеток печени являются два основных принципа:

1) восстановление энергетического обеспечения (энергокоррекция).

2) антиоксидантная цитопротекция.

Таким образом, несмотря на различные этиологические факторы при остром токсическом поражении печени, имеет место цитолиз, обусловленный начальными механизмами гипоксического и свободнорадикального некролиза.

Защитное действие антиоксидантов в отношении клеток печени изучено на различных экспериментальных моделях токсического повреждения печени ТХМ или ПХБ-содержащими препаратами, включая «совол» и «совтол-1» [1, 2, 27]. Гепатопротективный эффект большинства исследованных продуктов связывают с их антирадикальными свойствами — уменьшением активации ПОЛ и повышением устойчивости клеток печени к свободнорадикальным процессам [25]. Указанный эффект наиболее полно исследован на моделях экспериментального токсического гепатита, гепато-ренального синдрома, индуцированных тетрахлорметаном [35], а также токсической гепатопатии и токсического цирроза печени, индуцированного ПХБ-содержащим препарат «совтол-1» [27, 28]. Моделируемые с использованием ТХМ экспериментальные поражения печени по биохимическим и морфологическим характеристикам близки к острым поражениям печени различной этиологии у человека [14]. В механизме действия ТХМ на мембраны гепатоцитов одним из ведущих факторов является микросомальное преобразование при участии СУР2Е1, которое ведет к накоплению свободных радикалов кислорода [14], и активации процессов ПОЛ. Ингибирование окислительного стресса антиоксидантами ограничивает выраженность повреждения печени и депрессию механизмов антиоксидантной защиты [25].

Гепатопротективный эффект антиоксидантов реализуется и в других экспериментальных моделях — токсической гепатопатии и токсического цирроза печени — моделируемого интоксикацией ПХБ-содержащим препаратом «совтол-1», при которой образование свободных радикалов расценивается как лидирующий механизм повреждения печени [20].

Механизмы антиоксидантного действия пиримидинов, их молекулярных комплексов, содержащих глицирризиновую кислоту и другие метаболиты активно изучаются нами. Высказывается мнение о способности пиримидинов удалять свободные радикалы и/или осуществлять их инактивацию [28]. Анализ антиоксидантных свойств глицирризиновой кислоты показал, что она не является «ловушкой радикалов», т.е. не обладает прямой (истинной) антирадикальной активностью: K_7 — константа скорости взаимодействия указанного соединения с радикалами этилбензола, в модельной химической системе «этилбензол — ледяная уксусная кислота» близка к нулю. В то же время, имеются данные о том, что глицирризиновая кислота не влияет на продукцию АФК активированными нейтрофилами, подавляет эту продукцию при инкубации с фагоцитами, активированными форболовым эфиром и лигандом специфических рецепторов на их мембране — хемотоксическим пептидом N-формил-Мет-Лей-Фен. На основании этих данных сделан вывод о том, что ограничивающее действие глицирризиновой кислоты на генерацию АФК связано с блокадой передачи рецепторного сигнала на НАДФН-оксидазу или с ингибирующим влиянием на протеинкиназу С.

Влияние глицирризиновой кислоты на окислительный статус клетки возможен и через регуляцию активности монооксигеназной системы. В литературе имеются данные о вероятности реализации антиоксидантного эффекта тритерпеноидов и на геномном уровне. В частности, показано снижение в гепатоцитах мРНК СУР2Е1 — главного прооксидантного фермента цитохрома Р-450 — под влиянием 18 α -глицирризиновой кислоты [10]. Принципиальная возможность антиоксидантного действия на геномном уровне недавно установлена нами и для оксиметилурацила [21].

При оценке гепатотоксичности хлорированных углеводородов в том числе ТХМ, ДХЭ, ПХБ-содержащего препарата «совтол-1» и комбинации «совтол-1 + этанол», основное внимание уделялось способности токсикантов индуцировать окислительный стресс [24, 25]. Это находит экспериментальное подтверждение данными об ограничении повреждений печени и почек, вызванных ТХМ и ДХЭ, при использовании антиоксидантов: оксиметилурацила [23, 33], дибунула [20], ацетилцистеина [36], α -токоферола [28]. Применение данных препаратов способствовало сохранению структуры гепатоцитов, активности каталазы, супероксиддисмутазы, уровню восстановленного глутатиона, SH-групп, а также подавляла накопление в ткани печени продуктов ПОЛ-диеновых и триеновых конъюгатов, ТБК-реагирующих продуктов.

Защитные эффекты оксиметилурацила на фоне применения ПХБ-содержащего препарата «совол», выявлены и в отношении клеток репродуктивной системы [1], что свидетельствует об универсальном значении перекисного окисления липидов в патогенезе повреждения клеток ПХБ.

Аналогичная защита была обнаружена при использовании комплексных соединений «оксиметилурацил + сукцинат натрия», «оксиметилурацил + аскорбат», проявляясь в ограничении активности процессов ПОЛ в клетках печени, почек, желудка, кишечника, в полушариях головного мозга, миокарда в сочетании с меньшим приростом ТБК-реагирующих продуктов и поддержанием уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах [27, 28].

Комплексное соединение оксиметилурацила содержащее сукцинат натрия способствовало восстановлению белоксинтезирующей функции печени благодаря мембраностабилизирующему действию, что доказывается оценкой состояния про- и антиоксидантных систем [27, 28].

Коррекция (ограничение) гепатотоксичности экотоксикантов с помощью антиоксидантов также являются актуальной научной задачей. Арсенал таких средств достаточно широк и представлен природными и синтетическими антиоксидантами [1, 6, 9]. Среди последних важное значение приобретают производные пиримидина — синтез, безопасность, доступность и биологическая активность которых определили их широкое применение в медицинской практике [2, 12, 13, 16, 30].

Антиоксидантные, а затем и мембранопротективные свойства оксиметилурацила впервые были нами обнаружены в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, что позволило в дальнейшем успешно развивать это направление исследований, используя различные экспериментальные модели интоксикаций и химически индуцированные виды патологии [19—23, 27, 28]. Наиболее активное соединение 5-гидрокси-6-метилурацил (оксиметилурацил) стимули-

рует иммунитет, регенераторные процессы, оказывает анаболический, антикатаболический эффекты, активирует некоторые ферменты антиоксидантной защиты, подавляет альтерацию и экссудацию, регулирует процессы свободнорадикального окисления липидов, стабилизируют мембраны клеток и органелл, усиливает активность АТ-Фаз, является «ловушкой радикалов», защищает биоструктуры от активных форм кислорода и токсичных перекисных соединений. Препарат повышает неспецифическую резистентность организма, проявляет антиоксидантное, анаболическое, стресс-протекторное действие, обладает гепато- и панкреопротекторной активностью, оказывает ноотропное, кардиотоническое, актопротекторное действия и радиозащитные свойства [32, 41].

В меньшей степени исследованы другие антиоксиданты пиримидиновой структуры — 5-аминоурацил, 5-амино-6-метилурацил, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил, а также комплексные соединения производных 5-гидрокси-6-метилурацила с полифункциональными карбоновыми кислотами — янтарной, фумаровой, аскорбиновой, лимонной, также проявляющими антиоксидантную активность [27].

В фармакологической коррекции токсических повреждений, вызванных свободнорадикальными процессами, успех в изыскании эффективных антиоксидантов может быть достигнут лишь при условии выяснения характера прооксидантного действия ядов, природы необходимого при этом антиоксидантного воздействия и учета общих механизмов токсичности. Только при таком подходе эти препараты могут быть причислены к истинным средствам патогенетической терапии. Накопленный опыт свидетельствует о чрезвычайной сложности этой проблемы. К химическим веществам, обладающим антиоксидантной активностью, относится огромное число соединений. Механизмы их антиоксидантного действия весьма разнообразны. Часть из них ограничивает отношение эндогенных антиоксидантов. Так действуют α -токоферол, тиолы, каротиноиды. Некоторые из них активируют супероксиддисмутазу, стимулируя тем самым перевод высокотоксического супероксидного анионрадикала в менее токсичную перекись водорода. Применение таких антиоксидантов целесообразно при интоксикациях ядами, угнетающими активность супероксиддисмутазы. Другие антиоксиданты осуществляют свой эффект, взаимодействуя с теми или иными активными формами кислорода. Наконец, многочисленные антиоксиданты обладают в той или иной степени комплексообразующими свойствами и, взаимодействуя с микроэлементами, тормозят их биокаталитическое действие, угнетая активность ряда ферментов [5, 11, 12, 17, 24, 25].

В настоящем разделе обзора представлены обобщающие сведения об антиоксидантных эффектах производных пиримидина при различных формах токсического процесса с момента установления в 1982 г. у 5-гидрокси-6-метилурацила антиоксидантных свойств (таблица). Данные о наличии самостоятельной антиоксидантной активности у исследованных производных пиримидина и особенностях механизма их действия получены на основе комплексного изучения их влияния на свободнорадикальные процессы в модельных системах различной сложности в совокупности с антиоксидантной защитой, проявляемой препаратами *in vivo* [20—28]. Использование данного методического подхода с учетом анализа общих

механизмов токсичности модельных ядов позволяет выявить у некоторых пиримидинов истинные антиоксидантные свойства, пополнить ряд антиоксидантов и расширить их применение по новым показаниям. В рамках единого комплексного подхода исследованы антиоксидантные свойства 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-аминоурацила, 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила, комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с натрия сукцинатом, а также комбинаций 5-гидрокси-6-метилурацила с атропином, холинолитиком ИТ-229, сукцинатом, ацетилстеином при различных формах токсического процесса, сопровождающихся активацией (гиперактивацией) перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушением функционирования антиоксидантной системы [36—41].

Установлено, что исследованные производные пиримидина являются эффективными средствами коррекции ПОЛ в органах и тканях животных, которым вводились ксенобиотики в токсических дозах. Обосновано новое применение препарата оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метил-урацил) в качестве гепатопротектора. По-видимому, этим не ограничиваются фармакологические свойства оксиметилурацила, его «фармакологическое меню», и можно надеяться, что это сравнительно простая молекула еще будет привлекать внимание исследователей.

Целесообразны также исследования антиоксидантной и гепатопротекторной эффективности комбинаций оксиметилурацила с препаратами, содержащими сукцинат и другими средствами, обладающими антиоксидантным и антиоксидантным действием (препаратами витаминов, гепатопротекторами и др.). Перспективны исследования по дальнейшему изучению механизмов антиоксидантного действия производных пиримидина, а также по синтезу новых структур, пригодных для парентерального применения [3, 9, 12, 13, 37].

В данном обзоре проанализированы экспериментальные подходы к ограничению гепатотоксичности хлорированных углеводородов и полихлорбифенилов. Новым аспектом этой проблемы является обоснование дальнейших доклинических и клинических исследований оригинальных антиоксидантов пиримидиновой структуры и комплексных соединений пиримидинов с сукцинатом, аскорбатом и ацетилстеином в качестве эффективных средств защиты от гепатотоксичности галогенированных углеводородов — тетрахлорметана и препаратов содержащих полихлорированные бифенилы «совтол-1» и «совол». Сочетание оксиметилурацила с профессиональными гепатопротекторами — перспективное направление повышения их эффективности.

Список литературы

1. Аглетдинов Э.Ф., Никоноров А.А., Камиллов Ф.Х. Влияние стойких загрязнителей на антиоксидантный статус печени крыс. *Гигиена и санитария*. 2009; 4: 66-8.
2. Аглетдинов Э.Ф., Никоноров А.А., Камиллов Ф.Х. Фармакологическая коррекция тестикулярных эффектов полихлорированных бифенилов в эксперименте. *Гигиена и санитария*. 2009; 4: 68-70.
3. Алехин Е.К., Лазарева Д.Н., Красилова И.Л., Богданова А.Ш., Муфазалова Н.А., Сакаева Д.Д. Комбинированное применение иммуностимуляторов с другими лекарственными препаратами. В кн.: *Проблемы теоретической медицины*. 1997; 47-51.
4. Арчаков А.И. *Микросомальное окисление*. М.: Наука; 1975.

5. Ахатова Г.Р., Сафарова Г.Р., Герчиков А.Я. Антиоксидантная активность производных урацила. *Кинетика и катализ*. 2011; 52(1): 3-7.
6. Бакиров А.Б., Мышкин В.А., Репина Э.Ф. Сравнительный анализ гепатопротекторной активности оксиметилурацила и карсила при поражении печени промышленными токсикантами. *Гигиена труда и медицинская экология*. 2014; 44(3): 53-9.
7. Вартанян Р.С. *Синтез основных лекарственных средств*. М.: Медицинское информационное агентство; 2004. 845 с.
8. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Под редакцией Р.У. Хабриева. М.: 2005. 683-91.
9. Выштакалюк А.Б., Назаров Н.Г., Зуева И.В., Ланцова А.В. и др. Исследование гепатопротективных свойств «ксимедона». *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. 2013; 5: 595-8.
10. Гепатопротекторы. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. М.: *ГЭОТАР-медиа*; 2010. 112 с.
11. Герчиков А.Я., Гарифуллина Г.Г., Султанаева И.В., Кривоногов В.П. и др. Ингибирование радикально-цепного окисления изопропилового спирта добавками некоторых урацилов. *Хим-фарм. журнал*. 2000; 34(10): 28-30.
12. Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Толстиков Г.А. 5-Амино-6-метилурацил — перспективный антиоксидант пиримидиновой структуры. *Доклады академии наук*. 2013; 448(4): 1-3.
13. Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Борисова Н.С., Зимин Ю.С., Абдрахманов И.Б. Получение и антигипоксическая активность комплексов производных урацила с дикарбоновыми кислотами. *Хим-фарм. журнал*. 2014; 48(2): 25-8.
14. Губский Ю.И. *Коррекция химического поражения печени*. Киев: Здоровья; 1989. 166 с.
15. Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 3: 56-7.
16. Ксимедон в клинической практике. С.Г. Измайлов, М.Ю. Аверьянов, В.С. Резник. Нижний Новгород: *Изд-во НГМА*; 2001. 185 с.
17. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М.; 2007. 136 с.
18. Королева Л.Р. Современные гепатопротекторы. *Росс. мед. журнал*. 2005; 2: 35-7.
19. Мышкин В.А., Хайбуллина З.Г., Башкатов С.А., Кривоногов В.П. и др. Влияние метилурацила и оксиметилурацила на свободнорадикальное окисление в модельных системах. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. 1995; 8: 142-5.
20. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Ибатуллина Р.Б. Полихлорированные бифенилы: моделирование и патогенез гепатотоксического действия. *Вестник Российской академии естественных наук*. 2007; 7(2): 46-51.
21. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Игбаев Р.К. Антиоксидантные свойства производных пиримидина. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10: 945-50.
22. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Исакова М.А. Гепатопротекторная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой при экспериментальном перитоните. *Общая реаниматология*. 2008; 4(5): 26-30.
23. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Оксиметилурацил и патология печени: экспериментальный аспект. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; 4(2): 147-51.
24. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Современные направления коррекции гепатотоксического действия. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6: 131-6.
25. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс). Уфа; 2012. 161 с.
26. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Галимов Д.М. Мочевыделительная функция и состояние антиоксидантной системы почек крыс при моделировании некоторых форм патологии совтолом-1. *Фундаментальные исследования*. 2013; 2: 129-31.
27. Мышкин В.А., Галимов Д.М., Еникеев Д.А., Гимадиева А.Р., Идрисова Л.Т. Лечебное действие комплекса оксиметилурацил + натрия сукцинат при экспериментальном поражении печени ПХБ-содержащим препаратом «Совтол-1». *Фундаментальные исследования*. 2013; 7: 598-601.
28. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Игбаев Р.К. Антиоксидантные свойства производных пиримидина. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10: 945-50.
29. Петров А.Ю., Заплутанов В.А., Суханов Д.С., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Сравнительная оценка реамберина и мафусола на моделях острого токсического поражения печени. *Эксперим. и клинич. фармакология*. 2012; 75(3): 21-5.
30. Покровский В.М., Компаниец О.Г. Оценка эффективности лекарственных препаратов. *Бюлл. эксперим. биол. и медицины*. 2008; 145(6): 668-70.
31. Сакаева Д.Д. Методы коррекции токсической нейтропении при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003; 2: 39-46.
32. Сакаева Д.Д. Оксиметилурацил как корректор осложненной химиотерапии злокачественных опухолей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2004; 67(1): 51-3.
33. Силаева С.А. Влияние карнозина и 4-метилурацила на развитие экспериментального гепатита у крыс. *Биохимия*. 1992; 57(9): 1366-73.
34. Халепов А.Н., Уланова И.П., Ткачева Т.А. Нарушение процесса антиоксидантной защиты и их коррекция в эксперименте при интоксикации 2,4-диизопропил фенилизоцианатом. *Медицина труда и промыш. экология*. 2002; 2: 1-6.
35. Черешнев В.А., Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Гепатопротекция при химических воздействиях. Москва-Уфа; 2012. 202 с.
36. Чернов В.Н., Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Еникеев Д.А. Влияние оксиметилурацила на перекисное окисление липидов и функционально-метаболические показатели печени при интоксикации старых крыс тетрахлорметаном. *Патол. физиол. и экспериментальная терапия*. 2007; 4: 29-30.
37. Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Абдрахманов И.Б. Синтез и антиоксидантная активность аминотилпроизводных 6-метилурацила. *Хим-фарм. журнал*. 2010; 44(3): 14-6.
38. Шафиков А.Р., Ибатуллина Р.Б., Мышкин В.А., Чернов В.Н. Активность индикаторных ферментов цитолиза и холестаза в условиях интоксикации ПХБ и восстановительной коррекции. *Здравоохранение Башкортостана*. 2005; 7 (специвыпуск).
39. Шишкина Л.Н., Таран Ю.П., Елисеева С.В. Влияние 6-метилурацила на окислительные реакции модельных системах различной степени сложности. *Известия РАН. Серия биологии*. 1992; 3: 350-7.
40. Якупова Л.Р., Иванова А.В., Сафиуллин Р.Л., Гимадиева А.Р. Ингибирующее влияние производных 6-метилурацила на свободнорадикальное окисление 1,4-диоксана. *Изв. РАН. Сер. химия*. 2010; 3: 507-11.
41. Яременко К.В. Оптимальное состояние организма и адаптогены. Руководство для врачей. СПб: «Элби-СПб»; 2008. 131 с.

References

1. Agletdinov E.Ph., Nikonorov A.A., Kamilov Ph.Kh. Effect of persistent pollutants on the antioxidant status of rat liver. *Gigiena I sanitariya*. 2009; 4: 66-8. (in Russian)
2. Agletdinov E.Ph., Nikonorov A.A., Kamilov Ph.Kh. Pharmacological correction testicular effects caused by polychlorinated biphenyls in the experiment. *Gigiena I sanitariya*. 2009; 4: 68-70. (in Russian) (in Russian)
3. Alekhin E.K., Lazareva D.N., Krasilova I.L., Bogdanova A.Sh., Muphazalova N.A., Sakaeva D.D. Combined using of immunostimulants with other drugs. In the book: «Problemy teoreticheskoi meditsiny». Upha; 1997. 47-51. (in Russian)
4. Archakov A.I. *The microsomal oxidation*. Moskva.: Nauka; 1975. (in Russian)
5. Akhatova G.R., Sapharova I.V., Gerchikov A. J. The antioxidant activity of the uracil derivative. *Kinetika I kataliz*. 2011; 52(1): 3-7. (in Russian)
6. Bakirov A.B., Myshkin V.A., Repina E.Ph. Comparative analysis of hepatoprotective activity of oksimetiluracila and CARS in liver injury induced by industrial toxicants. *Gigiena truda I medicinskaja yekologija*. 2014; 44(3): 53-9. (in Russian)
7. Vartanian R.S. *Synthesis of the general drugs*. Moskva.: *Meditsinskoe informatsionnoe agentsvo*; 2004. 845 p. (in Russian)

8. Vengerovskii A.I., Markova I.V., Saratkov A.S. Methods of studying the hepatoprotective activity of pharmacological substances. *Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. Ed. Khabriev R.U. Moskva.; 2005. 683-91. (in Russian)
9. Vyshtakaliuk A.B., Nazarov N.G., Zueva I.V., Lanzova A.V et al. The study of hepatoprotective properties of «xymedon». *Bull. eksperimentalnogo biologii i mediciny*. 2013; 5: 595-8. (in Russian)
10. Okovityi S.V., Bezborodkina N.N., Uleichik S.G., Shulenin S.N. *Hepatoprotectors*. Moskva.: GEOTAR-media; 2010. 112 p. (in Russian)
11. Gerchikov A.Ya., Gariphullina G.G., Sultanaeva I.V., Krivonogov V.P. et al. Inhibition of the radical-chain oxidation of isopropyl alcohol by supplements of some uracils. *Khim-pharm. zhurnal*. 2000; 34(10): 28-30. (in Russian)
12. Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Mustaphin A.G., Chernyshechenko Yu.N., Tolstikov G.A. 5-Amino-6-methyluracil — the promising antioxidant with pyrimidine structure. *Doklady akademii nauk*. 2013; 448(4): 1-3. (in Russian)
13. Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Mustaphin A.G., Chernyshechenko Yu.N., Borisova N.S., Zimin Yu.S., Abdrakhmanov I.B. The preparation and antihypoxic activity of complexes from uracil derivatives with dicarboxylic acids. *Khim-pharm. zhurnal*. 2014; 48(2): 25-8. (in Russian)
14. Gubskii Yu.I. *Correction of the liver chemical injury*. Kiev: Zdorovya; 1989. 166 p. (in Russian)
15. Devyatkina T.A., Luzenko R.V., Vazhnichaya E.M. Pharmacological activity of mexidol under stress damages of liver. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2003; 3: 56-7. (in Russian)
16. Izmailov S.G., Averyanov M.Yu., Reznik V.S. *Xymedon in clinical practice*. Nizhniy Novgorod: Publishing house NGMA; 2001. 185 p. (in Russian)
17. Kozhoka T.G. *The medicaments in pharmacotherapy of cell pathology*. Moskva; 2007. 136 p.
18. Koroleva L.R. Modern hepatoprotectors. *Ross. Med. Zhurnal*. 2005; 2: 35-7. (in Russian)
19. Myshkin V.A., Khaibullina Z.G., Bashkatov S.A., Krivonogov V.P. et al. Influence of metiluratsil and oksimetiluratsil on free radical oxidation in model systems. *Bull.eksperim.biol. i med.* 1995; 8: 142-5. (in Russian)
20. Myshkin V.A. Enikeev D.A., Ibatullina R.B. Polychlorinated biphenyls: modeling and pathogenesis of hepatotoxicity. *Vestnik Ross. Akademii estestvennykh nauk*. 2007; 7(2): 46-51. (in Russian)
21. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Igbaev R.K. Anti-toxic properties of pyrimidine derivatives. *Phundamentalnye issledovaniya*. 2014; 10: 945-50. (in Russian)
22. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Isakova M.A. Hepatoprotective activity of the complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid at an experimental peritonitis. *Obshchaya reanimatologiya*. 2008; 4(5): 26-30. (in Russian)
23. Myshkin V.A., Enikeev D.A. Oksimetiluratsila and pathology of the liver: an experimental aspect. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2009; 4(2): 147-51. (in Russian)
24. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.Ph. Modern trends in the correction of hepatotoxicity. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2011; 6: 131-6. (in Russian)
25. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.Ph. *Correction of lipid peroxidation at the damaging effects (hepatotropic poisons, hypoxia, stress)* Upha; 2012. 161 p. (in Russian)
26. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Isakova M.A., Galimov D.M. Urinary function and antioxidant system of the rats kidneys in the modeling of some forms of pathology by Sovtol-1. *Phundamentalnye issledovaniya*. 2013; 2: 129-31. (in Russian)
27. Myshkin V.A., Galimov D.M., Enikeev D.A., Gimadieva A.R., Idrisova L.T. The therapeutic effect of the complex oksimetiluratsil + sodium succinate in experimental liver injury caused by the drug «Sovtol-1», containing polychlorinated biphenyls. *Phundamentalnye issledovaniya* 2013; 7: 598-601. (in Russian)
28. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Igbaev R.K. Anti-toxic properties of pyrimidine derivatives. *Phundamentalnye issledovaniya*. 2014; 10: 945-50. (in Russian)
29. Petrov A.Yu., Zaplutanov V.A., Sukhanov D.S., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Comparative assessment of reamberin and mafusol in models of acute liver toxicity. *Eksperim. i klinich. farmakologiya*. 2012; 75(3): 21-5. (in Russian)
30. Pokrovskii V.M., Kompaniets O.G. Evaluating of the drugs effectiveness. *Byull. eksperim. biol. i mediciny*. 2008; 145(6): 668-70. (in Russian)
31. Sakaeva D.D. Correction methods of toxic neutropenia by complex chemotherapy of malignant tumors. *Ross. Biotherapevticheskii zhurnal*. 2003; 2: 39- 46. (in Russian)
32. Sakaeva D.D. Oksimetiluratsil as a corrector of complications during chemotherapy of malignant tumors. *Eksperim. i klinich. farmakologiya*. 2004; 67(1): 51-3. (in Russian)
33. Silaeva S.A. Effect of carnosine and 4-methyluracil on development of experimental hepatitis in rats. *Biokhimiya*. 1992; 57(9): 1366-73. (in Russian)
34. Khalepo A.N., Ulanova I.P., Tkacheva T.A. Disturbances of the antioxidant defense and their correction under the experimental intoxication caused by 2,4-diizopropil phenyl isocyanate. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2002; 2: 1-6. (in Russian)
35. Chereshevnev V.A., Myshkin V.A., Enikeev D.A. *Gepatoprotektsiya in chemical exposures*. Moskva-Upha; 2012. 202 p. (in Russian)
36. Chernov V.N., Myshkin V.A., Ibatullina R.B., Enikeev D.A. Effect of oksimetiluratsil on lipid peroxidation and the liver functional and metabolic indicators under intoxication of old rats by tetrachloromethane. *Patologicheskaya fiziol. i eksperim. terapiya*. 2007; 4: 29-30. (in Russian)
37. Chernyshechenko Yu.N., Mustaphin A.G., Gimadieva A.R., Abdrakhmanov I.B. et al. Synthesis and antioxidant activity of aminomethyl derivatives of 6-methyluratsil. *Khim-pharm. zhurnal*. 2010; 44(3): 14-6. (in Russian)
38. Shaphikov A.R., Ibatullina R.B., Myshkin V.A., Chernov V.N. et al. Activity of the indicator cytolysis and cholestasis enzymes under PCBs intoxication and regenerative correction. *Zdravookhranenie Bashkortostana*. 2005; 7 (special issue) (in Russian).
39. Shishkina L.N., Taran Yu.P., Eliseeva S.V. et al. Effect of 6-methyluracil on oxidative reactions in model systems of varying complexity. *Izvestiya RAN. Seriya biologiya*. 1992; 3: 350-7. (in Russian)
40. Jakupova L.R., Ivanova A.V., Saphiullin R.L., Gimadieva A.R. et al. The inhibitory influence of the 6-methyluratsil derivatives on free radical oxidation of 1,4-dioxane. *Izvestiya RAN. Seriya khimicheskaya*. 2010; 3: 507-11. (in Russian)
41. Jaremenko K.V. *The optimum condition of the body and adaptogens. Guidelines for doctors*. St Petersburg: Elbi-SPb; 2008. 131 p. (in Russian)

Сведения об авторах

Myshkin Vladimir Alexandrovich — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, Уфа

Enikeev Damir Akhmetovich — доктор медицинских наук, профессор, зав кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, enikeev@mail.ru; 8-917-340-38-42.

Srubilin Dmitriy Vitalyevich — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Башгосмед университет» МЗ РФ

Gimadieva Alfia Raisovna — кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем ФГБУН Уфимского Института химии Российской академии наук