

УДК 612.76.084:615.27

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЫПОЛНЕНИЯ ТЕСТА «ПЛАВАНИЕ ДО ОТКАЗА»

© 2015 г. ^{1,2}В. В. Зобов, ²Н. Г. Назаров, ¹А. Б. Выштакалюк, ¹И. В. Галяметдинова, ¹В. Э. Семенов, ¹В. С. Резник

¹Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, г. Казань

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

Исследованы эффекты лекарственного средства ксимедон и шести новых производных пиримидина, представляющих собой близкие и отдаленные аналоги ксимедона, на физическую работоспособность крыс в тесте «плавание до отказа». Показано, что однократное введение изученных соединений не вызывает статистически значимого эффекта в данном тесте. В условиях многократного внутрибрюшинного введения среди исследованных производных пиримидина наиболее низкой токсичностью и наиболее выраженным актопротекторным эффектом обладает соединение L-аскорбат 1-(2-гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-она, введение которого в дозе 20 мг/кг вызывает статистически значимое увеличение продолжительности плавания крыс на 14-е сутки опыта на 440 % по сравнению с контрольной группой. Многократное введение данного соединения в условиях физических нагрузок не оказывает влияния на лейкопоз, но стимулирует эритропоз, приводя к увеличению числа эритроцитов и уровня гемоглобина. Введение вещества в условиях истощающих нагрузок смешанного характера предотвращает такие изменения биохимических показателей крови, как снижение уровня глюкозы, повышение уровня мочевины и лактата фтор-оксалатной плазмы, что свидетельствует об улучшении переносимости нагрузок животными и об антикатаболическом действии соединения. Показано отсутствие гепато- и кардиотоксического влияния данного вещества.

Ключевые слова: физическая работоспособность, производные пиримидина, ксимедон, стимуляция работоспособности, плавание до отказа

EFFICIENCY OF NEW PYRIMIDINE DERIVATIVES INFLUENCE ON PHYSICAL WORKING CAPACITY OF RATS IN THE TEST 'SWIMMING TO FAILURE'

^{1,2}V. V. Zobov, ²N. G. Nazarov, ¹A. B. Vyshtakalyuk, ¹I. V. Galyametdinova, ¹V. E. Semenov, ¹V. S. Reznik

¹A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan Scientific Centre Russian Academy of Sciences, Kazan

²Kazan Federal University, Kazan, Russia

There have been studied effects of xymedon and six new pyrimidine derivatives, that are close and distant analogs of xymedon, on rats' working capacity in the test "swimming to failure". It has been shown that a single administration of the studied compounds did not have a statistically significant effect in the test. In the conditions of multiple intraperitoneal administration of the studied pyrimidine derivatives, the compound L-ascorbate, 1-(2-hydroxyethyl)-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyrimidine-2-one had the lowest toxicity and the most pronounced actoprotective effect. Introduction in the dose of 20 mg / kg caused a statistically significant increase 440 % in the duration of swimming of rats on the 14th day of the experiment compared with the control group. Multiple administration of the compound in the conditions of physical load did not affect leucopoiesis, but stimulates erythropoiesis resulting in an increase in the number of erythrocytes and a hemoglobin level. The substance introduction under mixed exhausting loads prevented such changes of blood biochemical parameters as reduction of glucose, increased of urea and lactic acid levels, what indicates improvement in the animals' tolerability of loads and an anti-catabolic effect of the compound. Absence of hepato-and cardiotoxic effects of the substance has been shown.

Keywords: physical working capacity, pyrimidine derivatives, xymedon, stimulation efficiency, swimming to failure

Деятельность человека в условиях многоплановых техногенных преобразований, современной индустриальной интоксикации и загрязнения окружающей среды, ускоряющейся урбанизации, неблагоприятных факторов трудовой и профессиональной деятельности сопровождается психофизическим напряжением всего организма. Особенно высок риск развития экстремальных и критических состояний у ликвидаторов последствий аварий, работников шельфовых и припо-

лярных зон, участников военных конфликтов, подводников, водолазов, десантников, космонавтов, работа которых всегда связана и с экотоксикологическим, и физическим, и психоэмоциональным напряжением [9, 15, 18]. Влияние вредных факторов среды обитания человека требует разработки адекватных и безопасных средств фармакологической поддержки организма, которая ведется в рамках нового направления биомедицины — экологической фармакологии [18].

При этом важно учитывать, что практическая медицина в значительно большей степени заинтересована в новых метаболических препаратах многократного (курсового, хронического) применения с восстановительным (не истощающим) типом действия, а не в психостимуляторах мобилизующего типа разового (однократного) назначения [1, 16, 17]. Новые производные пиримидина, синтезируемые в Институте органической и физической химии (ИОФХ) им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, могут быть отнесены именно к таковым (недопинговым) средствам. Мы полагаем, что за счет имманентно присущей ряду пиримидинов способности улучшать клеточный метаболизм, активировать восстановительные процессы в клетках, эффективно стимулировать процессы регенерации поврежденных элементов возможно отдаление наступления утомления, расширение функциональных возможностей организма и безопасный интервал физической работы [1, 12, 16, 17, 20].

Синтетические пиримидиновые производные привлекают внимание фармакологов и клиницистов с 40-х годов XX века, с момента синтеза 6-метилурацила. Их основными свойствами считаются низкая токсичность, способность повышать иммунобиологические защитные силы организма, стимулировать гемопоэз, оказывать антистрессовое, адаптогенное влияние, регулировать течение воспалительного и регенераторного процессов. Урациловый фрагмент лиганда обладает всеми уникальными свойствами, присущими N-гетероароматическим системам, необходимыми для повышения избирательности действия, а именно: а) способностью к стэкинг-взаимодействиям с остатками ароматических аминокислот в составе ферментов (рецепторов) за счет своей ароматической системы, б) способностью к водородному связыванию за счет атомов кислорода карбонильных фрагментов или заместителей при пиримидиновом цикле [4, 13]. Пиримидиновые нуклеотиды входят в состав ДНК и РНК, являются структурными элементами ряда коферментов; при матричном биосинтезе на белках как будто остаются отпечатки нуклеиновых кислот и поэтому отдельные участки макромолекул весьма приспособлены для взаимодействия с нуклеотид-подобными лигандами [4, 13].

Идея поиска лекарственных средств среди соединений, близких по структуре к естественным пиримидинам — урацилу, тимину и цитозину, принадлежит основателю Ленинградской школы токсикологии Н. В. Лазареву [6]. С тех пор было синтезировано и изучено большое число производных пиримидина.

Пиримидиновые основания являются составной частью нуклеиновых кислот, а потому как естественные, так и производные пиримидинов обладают многообразным действием на организм. У лекарственных средств, созданных, например, на основе урацила (метилурацил, пентоксил и др.), помимо способности стимулировать лейкопоэз и эритропоэз были выявлены и другие свойства — повышать фагоцитоз,

резистентность к инфекциям, поствакцинальный иммунитет, стимулировать репаративные процессы, оказывать противовоспалительное действие, вызывать анаболический, антикатаболический и иммуностимулирующий эффекты и др. [5, 8]. Обнаружены также антитоксические и антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства [5, 19]. «Необычайно широкий круг применения пиримидинов в медицине не должен вызывать удивления. Эта поливалентность их действия является естественным результатом того, что они вмешиваются в наиболее фундаментальные жизненные процессы, такие как синтез нуклеиновых кислот и белка» (Н. В. Лазарев) [8].

Производные пиримидинов способствуют восстановлению функциональной активности печени и ее морфологической структуры при остром и хроническом отравлении CCl_4 , тринитротолуолом и селенитом натрия. В основе антитоксического действия пиримидинов лежат различные механизмы. При отравлении одними ядами (метанол, CCl_4 , некоторые фосфорорганические соединения) — это антиоксидантный механизм, при отравлении другими ядами — это стимуляция активности микросомальных ферментов печени и усиление ее детоксифицирующей роли и др. [8].

Большие физические нагрузки приводят к развитию катаболической фазы, когда масса тела начинает снижаться и требуется активизировать анаболическую фазу при помощи анаболизирующих веществ, в том числе и препаратами нестероидного происхождения, которые поддерживают или увеличивают мышечную массу (леветон, аденин, гуанин, метилурацил, оротат калия и др.). В основе анаболизирующего действия пиримидинов лежит стимуляция ими синтеза нуклеиновых кислот, играющих ключевую роль в построении молекул белка. Это доказывается тем фактом, что на фоне введения ингибиторов белкового синтеза (пурамицина и др.) поливалентное действие пиримидинов не проявляется. Многие пиримидины (оротовая кислота, урацил, метилурацил, пентоксил, оксиметацил, цитозин и др.) не уступают стероидным анаболикам (тестостеронфенилпропионат, дианабол) по способности стимулировать белковый обмен, ингибировать активность протеолитических процессов в период восстановления после голодания (антикатаболическое действие), способствуя репарации тканевых и сывороточных белков и сохранению в организме азота и свободных аминокислот. Применение пиримидинов в качестве белковых анаболиков более рационально, так как применение стероидов ведет к перераспределению белков печени и скелетной мускулатуры, а пиримидины способствуют сохранению белков и в печени, и в мышцах. Кроме того, пиримидины лишены андрогенных свойств и их действие не имеет половых различий. Анализ литературных данных убеждает, что введенные извне пиримидиновые производные могут включаться в нуклеиновые кислоты различных тканей (мышцы, мозг и др.), которые имеют в наличии соответствующие ферменты фосфорилирования. Эта

возможность зависит от функционального состояния тканей и наблюдается, например, в мышечной ткани, находящейся в состоянии повышенной физиологической активности или репаративной регенерации во время и после интенсивных физических нагрузок [8, 10–12]. Вероятно, что в механизме действия пиримидиновых оснований на белковый обмен, особенно их антикатаболических свойств, определенную роль играет снижение под их влиянием активности протеолитических процессов в тканях [8].

Отечественное лекарственное средство «Ксимедон» (гидроксиэтилдигидропиримидин), впервые синтезированное в лаборатории химико-биологических исследований ИОФХ им. А. Е. Арбузова [5], представляет собой 1-(*b*-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин (рисунок).



Структурная формула ксимедона

Ксимедон является негликозидным аналогом пиримидин-нуклеозидов, что отличает его от изученных ранее простых пиримидиновых оснований (метилурацил, пентоксил и др.). Механизмы терапевтического действия ксимедона сложны, многосторонни и могут быть сведены в общем виде к стимуляции метаболических процессов внутри клетки, усиливающих регенерационные способности клеточной мембраны.

Экспериментально и клинически доказаны следующие полифункциональные свойства ксимедона: антистрессорное и мембраностабилизирующее, ангиопротекторное, антиагрегационное, антифлогистическое, противовирусное, антимуtagenное, бактерицидное и бактериостатическое, иммуномодулирующее и радиопротекторное, регенерирующее, ранозаживляющее, улучшающее микроциркуляцию действие и, наконец, антиапоптогенное и нейропротекторное действие [5]. Установлено гепатопротекторное и детоксикационное действие ксимедона в экспериментальных моделях токсического поражения печени [7] и при механической желтухе различной этиологии [2]. Кроме того, ксимедон лишен седативного, снотворного эффекта. Токсичность ксимедона чрезвычайно низка: ЛД₅₀ от 6 500 до 20 000 мг/кг для различных животных при разных способах введения [5]. По степени воздействия на организм в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [3] ксимедон относится к 4-му классу опасности (малоопасные вещества).

В то же время стимулирующие физическую работоспособность свойства ксимедона и его аналогов не изучались. Между тем целый ряд экспериментальных данных указывает на возможность проявления у ксимедона стимулирующих работоспособность свойств. Так, ксимедон а) увеличивает количество эритроцитов

и повышает уровень гемоглобина в крови; б) улучшает микроциркуляцию крови, что важно для нормального кровоснабжения интенсивно работающих мышц и противодействия тканевой гипоксии; в) оказывает корректирующее влияние на свертывающую и противосвертывающую системы крови, положительно влияя на реологические свойства крови, препятствуя снижению кровотока при микротромбообразовании; г) обладает анаболическим и антикатаболическим действием, активируя синтез пластических веществ (рост уровня общего белка, РНК и ДНК) в тканях и стимулируя обменные процессы; д) оказывает иммуностимулирующее действие, усиливая проявления защитных механизмов адаптации; е) стимулирует регенерацию тканей, что может иметь большое значение для мышечной ткани, которая часто повреждается из-за перегрузок [5, 12].

Целью данного исследования было изучение эффективности влияния на физическую работоспособность крыс лекарственного средства ксимедон и шести его новых производных, представляющих собой близкие и отдаленные аналоги ксимедона.

Методы

Первичную токсикологическую оценку соединений (ЛД₅₀) при внутрибрюшинном способе введения в виде водных растворов проводили в острых опытах на мышах обоих полов массой (19,0 ± 2,0) г. Затем в течение последующих 72 часов проводилось наблюдение за состоянием мышей, регистрировались симптомы интоксикации [14].

В данной работе использовалась методика «принудительного плавания до полного отказа» [7] в условиях внутрибрюшинного введения соединений белым беспородным лабораторным крысам в остром (однократное введение) и хроническом (курсовое введение, 11 суток) эксперименте. Методика предназначена для оценки влияния однократного и многократного введения соединений на физическую работоспособность лабораторных крыс при нагрузке смешанного характера (границы анаэробной и аэробной мощности). Объектом исследования явились 6 новых производных пиримидина.

Оценка физической работоспособности осуществлялась по результатам исследования времени плавания крыс до полного отказа. Животных с грузом, составляющим 7 % от массы тела, помещали в цилиндрический сосуд с водой (t = 29–30 °С). Груз прикреплялся к основанию хвоста крыс.

Порядок проведения острого опыта: 1) первое плавание до отказа; 2) набор опытных групп по времени первого плавания методом попарного отбора; 3) второе истощающее плавание через 5 минут после первого; 4) внутрибрюшинное введение исследуемых соединений в дозах ~1/100 от ЛД₅₀; 5) третье плавание через 40 минут после введения соединения. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор.

Порядок проведения хронического опыта:

1) плавание до отказа на первые сутки эксперимента; 2) набор опытных групп по времени первого плавания методом попарного отбора; 3) плавание до отказа на седьмые сутки эксперимента; 4) плавание на 14-е сутки включает в себя а) первое плавание, по результатам которого анализируется влияние соединений на увеличение работоспособности, б) истощающее плавание через 5 минут после первого, в) третье плавание через 40 минут после второго, по результатам которого анализируется влияние соединений на скорость восстановительных процессов после физических нагрузок. Введение соединений производилось в дозах 1/100 от ЛД₅₀ на протяжении 11 суток. При этом контрольной группе животных вводили физиологический раствор натрия хлорида. В ходе всего хронического эксперимента осуществлялся контроль массы тела крыс.

Для статистической надежности оценок определяемых показателей в каждой опытной и контрольной группах использовали по 12 крыс. Статистически значимый рост длительности третьего плавания в остром эксперименте по сравнению с контролем рассматривается в качестве критерия эффективности изучаемого препарата как средства повышения физической работоспособности. Рост длительности первого плавания на 14-е сутки в хроническом эксперименте у животных опытных групп по сравнению с контролем рассматривается в качестве критерия эффективности изучаемого препарата как средства повышения физической работоспособности. Превышение длительности третьего плавания является свидетельством благоприятного влияния химических соединений на процессы восстановления после истощающих физических нагрузок.

Для исследования влияния соединений-лидеров на основные гематологические (уровень гемоглобина, число эритроцитов и лейкоцитов) и биохимические показатели крови крыс в условиях многократного введения и повышенных физических нагрузок проводился повторный опыт по методике «принудительного плавания до отказа» с забором крови из кончика хвоста. Эксперименты проводили с использованием интактной и контрольной групп, а также опытной группы с введением соединения, стимулирующего работоспособность. Первый забор крови у крыс осуществляли за неделю до начала принудительного плавания для определения фоновых значений основных показателей крови. Второй забор производили сразу после окончания теста по принудительному плаванию на 14-е сутки эксперимента. Интактная группа не подвергалась физической нагрузке. Контрольной группе вводили физиологический раствор.

Для подсчета количества эритроцитов и лейкоцитов использовали счетную камеру Горяева, уровень гемоглобина определяли гемоглобинцианидным методом. В ходе биохимического анализа образцов сыворотки крови определяли содержание глюкозы, молочной кислоты, альбумина, мочевины, АсАТ, АлАТ и уровень общего белка с использованием биохимиче-

ского анализатора Daytona Randox (Великобритания) и набора реактивов Randox.

Полученный цифровой материал обрабатывали с помощью программы SPSSv13.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Для анализа количественных данных при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – критерии Манна – Уитни (для оценки различий с контролем) и Вилкоксона (для оценки различий с фоном). Количественные признаки при параметрическом распределении данных представлялись в виде среднеарифметического значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, при непараметрическом – медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) $Me (Q1+Q3)$. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Из полученных значений ЛД₅₀ (внутрижелудочно) (табл. 1) следует, что по степени воздействия на организм в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [3] все изученные соединения относятся к 4-му классу опасности – вещества малоопасные.

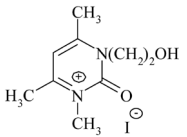
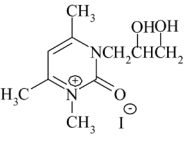
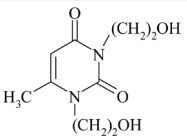
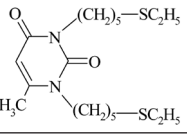
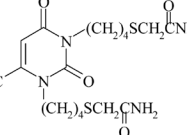
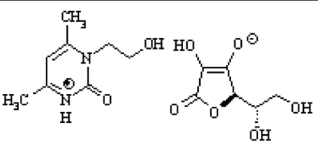
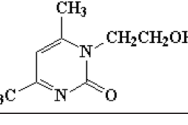
В результате серии острых опытов получены экспериментальные данные по изменению времени плавания крыс в соответствии с использованной методикой. В контрольной группе крыс наблюдается меньшая продолжительность третьего плавания по отношению к фоновому. Это связано с тем, что подопытные животные за 40 минут после двух истощающих заплывов не успевают восстановиться. Такая же тенденция наблюдается и для экспериментальных групп, которым вводили исследуемые соединения, за исключением групп, которым вводили соединения 26Д и 29Д.

Однако эти соединения демонстрируют статистически незначимую ($p = 0,32$) тенденцию к стимуляции физической работоспособности на 33 и 34 % соответственно по отношению к контролю. Ксимедон и все исследуемые его производные в выбранных концентрациях не оказывают стимулирующего эффекта на физическую работоспособность лабораторных крыс при однократном введении соединений.

В ходе хронического эксперимента на седьмые сутки наблюдается статистически незначимое увеличение времени плавания во всех группах по отношению к фоновому времени и к контролю. Рост продолжительности плавания на 14-е сутки наблюдается также во всех группах, которым вводили исследуемые соединения (см. табл. 1). В исследованных группах животных по результатам на 14-е сутки статистически значимые различия времени плавания с фоном ($p = 0,012$) и с контролем ($p < 0,001$) выявлены для группы, которой в дозе 20 мг/кг вводили соединение 29Д. Рост длительности плавания в этой группе в среднем составил 440 % по отношению к фоновому времени плавания. Соединение 29Д представляет собой L-аскорбат 1-(2-гидроксиэтил)-4,6-диметил-

Таблица 1

Острая токсичность и изменение времени плавания крыс на 14-е сутки в условиях многократного введения соединений

Лабораторный шифр соединения	Химическая структура соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг (мыши, в/б)	ЛД ₅₀ , мг/кг (внутрижелудочно)	Изменение времени плавания на 14-е сутки (в % к контролю)	Качественный эффект соединения на работоспособность
1Д		519 (388÷637)	5572 (5104÷5753)	Прирост на 310 %	Стимуляция (статистически не значимо, p=0,25)
7Д		512 (380÷633)	5431 (4876÷5571)	Прирост на 270 %	Стимуляция (статистически не значимо, p=0,16)
11Д		535 (410÷638)	5668 (4855÷5985)	Прирост на 380 %	Стимуляция (статистически не значимо, p=0,31)
25Д		492 (328÷617)	5350 (4701÷5790)	Прирост на 270 %	Стимуляция (статистически не значимо, p=0,28)
26Д		538 (386÷683)	5860 (4986÷6043)	Прирост на 365 %	Стимуляция (статистически не значимо, p=0,42)
29Д		2102 (1775÷2551)	7522 (7193÷7964)	Прирост на 440 %	Стимуляция (различие статистически значимо, p<0,001)
Ксимедон		>7000	> 10000	Прирост на 575 %	Стимуляция (статистически не значимо при p=0,66)

1,2-дигидропириимидин-2-она. В остальных группах статистически значимые различия с контролем по изменению времени плавания на 14-е сутки не выявлены.

Произведено сравнение длительности третьего плавания на 14-е сутки по отношению к аналогичному времени плавания в контрольной группе. Таким образом можно оценить влияние исследуемых веществ на протекание восстановительных процессов организма после истощающих физических нагрузок. Статистически значимых различий с контролем ни для одной из экспериментальных групп не выявлено.

По основным гематологическим и биохимическим показателям крови в исследованной интактной группе животных отсутствуют какие-либо статистически значимые изменения в течение опыта. В опытной группе крыс после изнуряющих физических нагрузок наблюдается статистически значимый рост количества лейкоцитов на 40 % от фонового значения (p < 0,001). Однако такое же изменение числа лейкоци-

тов наблюдается и в контрольной группе (табл. 2). Можно предположить, что повышение количества лейкоцитов может быть связано с выполнением интенсивной физической нагрузки. Таким образом, хроническое введение соединения 29Д в организм на фоне повышенных физических нагрузок не оказывает влияния на процессы лейкопоэза.

Содержание эритроцитов в крови после физических нагрузок при хроническом введении соединения 29Д увеличилось на 14 % (p < 0,001). В контрольной группе изменение содержания эритроцитов осталось на уровне фоновых значений и не различается от значений интактной группы (см. табл. 2). По сравнению с исходными значениями в крови контрольной группы крыс после изнуряющих физических нагрузок отмечено статистически значимое снижение уровня гемоглобина на 16 % (p < 0,001) и глюкозы на 28 % (p = 0,002). В группе животных, которым вводили соединение 29Д, выявлено статистически значимое (p < 0,001) увеличение содержания гемоглобина от

Таблица 2

Изменение гематологических и биохимических показателей крови крыс в условиях истощающих физических нагрузок и многократного введения соединения 29-Д

Гематологические и биохимические показатели крови	Группа крыс					
	Интактная		Контроль		29-Д	
	Фон	На 14-е сутки	Фон	На 14-е сутки	Фон	На 14-е сутки
Эритроциты, $10^{12}/л$	$7,05 \pm 0,36$	$7,13 \pm 0,22$	$6,9 \pm 0,45$	$7,02 \pm 0,66$	$7,02 \pm 0,46$	$8,02 \pm 0,37$
Лейкоциты, $10^9/л$	$1,31 \pm 0,25$	$1,33 \pm 0,22$	$1,28 \pm 0,28$	$1,68 \pm 0,21$	$1,22 \pm 0,23$	$1,71 \pm 0,21$
Гемоглобин, г/л	$137,8 \pm 6,0$	$138,9 \pm 7,6$	$139,3 \pm 7,7$	$117,4 \pm 7,7$	$138,0 \pm 3,8$	$148,9 \pm 8,2$
Глюкоза, мМоль/л	$7,61 \pm 0,92$	$7,28 \pm 0,85$	$7,19 \pm 1,24$	$5,21 \pm 1,32$	$7,21 \pm 0,57$	$7,23 \pm 0,45$
Молочная кислота, мМоль/л	$4,93 \pm 1,10$	$4,83 \pm 0,61$	$4,93 \pm 0,92$	$7,94 \pm 0,68$	$4,98 \pm 0,56$	$3,89 \pm 0,55$
Мочевина, мМоль/л	$5,14 \pm 0,74$	$5,95 \pm 1,76$	$5,15 \pm 0,64$	$7,46 \pm 1,14$	$5,61 \pm 0,58$	$3,71 \pm 0,38$
Общий белок, г/л	$57,33 \pm 3,94$	$58,95 \pm 5,97$	$58,63 \pm 4,52$	$59,28 \pm 5,09$	$60,47 \pm 4,42$	$60,97 \pm 5,27$
Альбумин, г/л	$29,47 \pm 4,16$	$31,64 \pm 3,73$	$27,90 \pm 1,80$	$28,76 \pm 2,99$	$28,15 \pm 2,98$	$28,79 \pm 3,11$
АлАТ, Ед/л	$26,72 \pm 6,7$	$25,79 \pm 3,38$	$27,73 \pm 9,15$	$27,76 \pm 5,69$	$28,93 \pm 7,27$	$28,72 \pm 5,95$
АсАТ, Ед/л	$139,64 \pm 17,15$	$136,32 \pm 16,36$	$139,13 \pm 23,45$	$144,82 \pm 14,94$	$138,74 \pm 14,31$	$139,41 \pm 13,75$

фонового значения на 6,5 %. В группе животных, которым вводили соединение, концентрация глюкозы в крови не изменилась и сохраняется на уровне исходного значения (см. табл. 2). Уровень содержания молочной кислоты в крови животных контрольной группы по отношению к фоновым значениям вырос на 38 %. Данное различие является статистически значимым ($p < 0,001$). В группе опытных животных, наоборот, отмечено статистически значимое снижение концентрации молочной кислоты на 20 % от фона ($p < 0,001$). В ходе анализа содержания мочевины в крови при интенсивных физических нагрузках у контрольной группы крыс отмечено статистически значимое увеличение показателя на 36 % ($p < 0,001$). В условиях выполнения теста «принудительное плавание до отказа» и при хроническом внутрибрюшинном введении соединения 29Д отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,001$) концентрации мочевины в крови крыс на 36 % на 14-е сутки опыта (см. табл. 2).

В условиях выполнения интенсивных физических нагрузок для соединения 29Д при хроническом внутрибрюшинном введении (11 суток) крысам на 14-е сутки опыта не отмечено статистически значимого влияния на уровень активности ферментов АлАТ ($p = 0,94$), АсАТ ($p = 0,91$), а также содержание общего белка ($p = 0,80$) и альбумина ($p = 0,61$) в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2).

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования позволили выявить в ряду изученных производных пиримидина соединение-лидер – вещество 29Д (L-аскорбат 1-(2-гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-она), оказывающее максимальный стимулирующий эффект на физическую работоспособность крыс, проявляющийся в увеличении продолжительности первого плавания на 14-е сутки на 440 %. При этом все изученные производные пиримидина не влияют на процессы восстановления

после истощающих физических нагрузок, поскольку различия длительности третьего плавания на 14-е сутки в опытных группах с контролем статистически не значимы.

Исследование гематологических и биохимических показателей крови у животных на фоне физических нагрузок, которым вводили соединение-лидер (29Д), показало, что многократное введение данного вещества не оказывает влияния на процессы лейкопоэза. В то же время показано, что соединение 29Д обладает способностью стимулировать процесс образования эритроцитов, о чем свидетельствует повышение числа эритроцитов и концентрации гемоглобина. Это согласуется с литературными данными о свойствах других пиримидиновых оснований, в частности ксимедона и калия оротата, стимулировать эритропоэз [5, 8, 12].

Увеличение уровня глюкозы и снижение концентрации лактата фтор-оксалатной плазмы крови экспериментальных крыс в условиях истощающих нагрузок смешанного характера свидетельствуют о более легкой переносимости физических нагрузок при введении соединения 29Д. Кроме того, согласно полученным данным, соединение 29Д обладает антикатаболическим действием, о чем свидетельствует значимое снижение концентрации мочевины в крови. Эти результаты также согласуются с литературными данными об антикатаболических свойствах других производных пиримидина, в частности калия оротата и метилурацила [8, 10]. Мы полагаем, что в механизме действия соединения 29Д на белковый обмен определенную роль играет снижение под его влиянием активности протеолитических процессов в тканях, которое в целом характерно для веществ этой группы [8]. Об отсутствии гепато- и кардиотоксичности соединения 29Д свидетельствует отсутствие различий между активностями аланин- и аспартат-аминотрансфераз в контрольной и опытной, а также в интактной группах животных.

Таким образом, определено, что по степени воздействия на организм в соответствии с ГОСТ

12.1.007-76 [3] все изученные соединения относятся к группе малоопасных веществ (4-й класс опасности). Показано, что изученные производные пиримидина в условиях однократного введения не имеют статистически значимого влияния на физическую работоспособность в тесте «плавание крыс до отказа». В условиях многократного (курсового) внутривнутрибрюшинного введения (11 суток) среди исследованных соединений L-аскорбат 1-(2-гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-она (соединение 29Д) в дозе 20 мг/кг проявил статистически значимый стимулирующий физическую работоспособность эффект. Ксимедон и его изученные производные не влияют на процессы восстановления после истощающих физических нагрузок. Результаты гематологических и биохимических анализов крови свидетельствуют о более легкой переносимости физических нагрузок на фоне введения соединения 29Д.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант № 14-50-00014).

Список литературы

1. Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. М., 1984. 208 с.
2. Гепатопротекторное и детоксикационное средство для лечения и профилактики гнойно-септических заболеваний : пат. 2195283 Рос. Федерация. № 2001110447/14/; заявл. 17.04.01; опубл. 27.12.02. Бюл. № 36.
3. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
4. Зобов В. В. Алкиламмониевые производные урацила: токсикологическое и нейрофизиологическое исследование : дис. ... д-ра биол. наук. Москва, 2006. 257 с.
5. Измайлов С. Г., Измайлов Г. А., Аверьянов М. Ю., Резник В. С. Ксимедон в клинической практике. Нижний Новгород, 2001. 188 с.
6. Изучение влияния фармацевтических препаратов на физическую работоспособность / С. И. Баулин, С. М. Рогачева, С. В. Афанасьева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155, № 5. С. 586–589.
7. Исследование гепатопротективных свойств Ксимедона / А. Б. Выштакалюк, Н. Г. Назаров, И. В. Зуева, А. В. Ланцова, О. А. Миннеханова, Д. В. Бусыгин, А. Г. Порфирьев, В. Г. Евтюгин, В. С. Резник, В. В. Зобов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155, № 5. С. 595–598.
8. Камиллов Ф. Х., Лазарева Д. Н., Плечев В. В. Пиримидины и их применение в медицине. Уфа, 1992. 159 с.
9. Каркищенко Н. Н. Фармакология процессов адаптации и переносимости предельных нагрузок в спорте и режимах работы «до отказа»: второй тайм для дженериков // Биомедицина. 2010. № 4. С. 6–23.
10. Каркищенко Н. Н., Хайтин М. И. Анксиолитический эффект калия оротата // Фармакология и токсикология. 1983. Т. 46, № 4. С. 68–71.
11. Каркищенко Н. Н., Хайтин М. И. Сравнительное изучение антидепрессантной активности калия оротата и пирасетама // Фармакология и токсикология. 1985. № 2. С. 32–35.
12. Платонов В. Н., Олейник С. А., Гунина Л. М. Допинг в спорте и проблемы фармакологического обеспечения подготовки спортсменов. М., 2010. 308 с.
13. Резник В. С. N-(w-галогеналкил)-гидроксопиримидины (синтез, химические свойства, получение на их основе физиологически активных соединений) : дис. ... д-ра хим. наук. Москва, 1986. 437 с.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Изд. 2-е перераб. и доп. М. : ЗАО ИИА Ремедиум, 2005. 829 с.
15. Сейфулла Р. Д., Орджоникидзе З. Г., Эмирова Л. Р., Рожкова Е. А., Сейфулла А. Р. Мониторинг и фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих спортивную работоспособность. М., 2005.
16. Спортивная фармакология и диетология / под ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной. М., 2008. 256 с.
17. Фармакология спорта / под общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфуллы. Киев : Олимп. лит-ра, 2010. 640 с.
18. Фармакотерапия: новые перспективы и проблемы: коллективная научная монография / В. П. Волков [и др.]. Новосибирск, 2012. 134 с.
19. Bano T., Kumar N., Dudhe R. Free radical scavenging properties of pyrimidine derivative // Organic and Medicinal Chemistry Letters. 2012
20. Pipe A. Drugs in sport: past, present and future I Symposium on Drugs and Sport: Issues and Perspectives. RSC and UK Sport. Manchester, 2002.

References

1. Bobkov Yu. G., Vinogradov V. M., Katkov V. F. i dr. *Farmakologicheskaya korrektsiya utomleniya* [Pharmacological correction of fatigue]. Moscow, 1984, 8 p.
2. *Gepatoprotektrnoe i detoksikatsionnoe sredstvo dlya lecheniya i profilaktiki gnoino-septicheskikh zabolevanii. Pat. 2195283 Ros. Federatsiya* [Hepatoprotective and detoxifying agent for treatment and prevention of purulent-septic diseases. Patent 2195283 Russian Federation]. Byul. N 36.
3. GOST 12.1.007-76. Vrednye veshchestva. Klassifikatsiya i obshchie trebovaniya bezopasnosti [GOST 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and general safety requirements].
4. Zobov V. V. *Alkilammonievye proizvodnye uratsila: toksikologicheskoe i neurofiziolgicheskoe issledovanie. Dokt. diss.* [Uracil alkylammonium derivatives: toxicological and neurophysiological study. Doct. Diss.]. Moscow, 2006, 257 p.
5. Izmailov S. G., Izmailov G. A., Aver'yanov M. Yu., Reznik V. S. *Ksimedon v klinicheskoi praktike* [Xymedon in clinical practice]. Nizhnii Novgorod, 2001, 188 p.
6. Effects of drugs on exercise performance. Baulin S. I., Rogacheva S. M., Afanaseva S. V. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013, 155 (5), pp. 586-589. [in Russian]
7. Study of hepatoprotective effects of xymedon. Vyshtakalyuk A. B., Nazarov N. G., Lantsova A. V., Minnekhanova O. A., Reznik V. S., Zobov V. V., Zueva I. V., Busygin D. V., Porfiryev A. G., Evtuyugin V. G. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013, 155 (5), pp. 643-646. [in Russian]
8. Kamilov F. Kh., Lazareva D. N., Plechev V. V. *Pirimidiny i ikh primenenie v meditsine* [Pyrimidines and their use in Medicine]. Ufa, 1992, p. 159.
9. Karkishchenko N. N. Pharmacology of adaptation processes and tolerance limit loads in sports and modes of operation "to failure": second half for generics. *Biomeditsina* [Biomedicine]. 2010, 4, pp. 6-23. [in Russian]
10. Karkishchenko N. N., Khaitin M. I. Anxiolytic effect

of potassium orotate. *Farmakologiya i toksikologiya* [Pharmacology and Toxicology]. 1985, 2, p. 32. [in Russian]

11. Karkishchenko N. N., Khaitin M. I. Comparative study of antidepressant activity of potassium orotate and piracetam. *Farmakologiya i toksikologiya* [Pharmacology and Toxicology]. 1985, 2, pp. 32-35. [in Russian]

12. Platonov V. N., Oleinik S. A., Gunina L. M. *Doping v sporte i problemy farmakologicheskogo obespecheniya podgotovki sportsmenov* [Doping in sport and problems of pharmacological support of athletes training]. Moscow, 2010, p. 308.

13. Reznik V. S. *N-(w-galogenalkil-)gidroksopirimidiny (sintez, khimicheskie svoystva, poluchenie na ikh osnove fiziologicheskii aktivnykh soedinenii)*. Dokt. diss. [N-(w-halogenalkil-) hydroxypyrimidines (synthesis, chemical properties, their conversion into the physiologically active compound). Doct. Diss.]. Moscow, 1986, 437 p.

14. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow, Remedium Publ., 2005, 829 p.

15. Seifulla R. D., Ordzhonikidze Z. G., Emirova L. R., Rozhkova E. A., Seifulla A. R. *Monitoring i farmakologicheskaya korrektsiya faktorov, limitiruyushchikh sportivnuyu rabotosposobnost'* [Monitoring and

pharmacological correction of athletic performance limiting factors]. Moscow, 2005.

16. *Sportivnaya farmakologiya i dietologiya* [Sport pharmacology and dietology]. Eds. S. A. Oleinika, L. M. Guninoy. Moscow, 2008, p. 256.

17. *Farmakologiya sporta* [Sport pharmacology]. Eds. S. A. Oleinika, L. M. Guninoy, R. D. Seifully. Kiev, 2010, p. 640.

18. *Farmakoterapiya: novye perspektivy i problemy: kollektivnaya nauchnaya monografiya* [Pharmacotherapy: new perspectives and problems: collective scientific monograph]. V. P. Volkov [i dr.]. Novosibirsk, 2012, 134 p.

19. Bano T., Kumar N., Dudhe R. Free radical scavenging properties of pyrimidine derivative. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*. 2012

20. Pipe A. Drugs in sport: past, present and future I Symposium on Drugs and Sport: Issues and Perspectives. *RSC and UK Sport*. Manchester, 2002.

Контактная информация:

Назаров Наиль Госманович — аспирант кафедры прикладной экологии ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Адрес: 420104, г. Казань, ул. П. Зорге, 50-203

E-mail: nail-naz@yandex.ru