

## ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ L-АСКОРБАТ 1-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-4,6-ДИМЕТИЛ- 1,2-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТОГО УГЛЕРОДА

А.Б.Выштакалюк\*, Н.Г.Назаров\*.<sup>\*\*\*</sup>, В.В.Зобов\*.<sup>\*\*\*</sup>,  
С.Р.Абдулхаков<sup>\*\*\*</sup>, О.А.Миннеханова\*, В.Э.Семенов\*,  
И.В.Галяметдинова\*, Г.В.Черепнев\*.<sup>\*\*</sup>, В.С.Резник\*

*\*ФГБУН Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Республика Татарстан, РФ; \*\*Медико-санитарная часть \*\*\*ФГАОУ ВПО Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Республика Татарстан, РФ;*

На белых крысах, подвергнутых воздействию  $CCl_4$ , исследованы гепатопротективные свойства нового соединения из производных пиримидина — L-аскорбат 1-(2-гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-она, синтезированного на основе лекарственного препарата ксимедона. Исследуемое соединение, введенное до воздействия  $CCl_4$ , уменьшало отклонение биохимических показателей от референтных значений и выраженность структурно-морфологических изменений печени по сравнению с контролем. Гепатопротективные свойства исследуемого соединения были более выраженными по сравнению с ксимедоном.

**Ключевые слова:** производные пиримидина, аскорбат, гепатопротекторы, токсическое повреждение печени,  $CCl_4$

Пиримидины используются в качестве средств, стимулирующих белковый синтез и восстановление клеток печени при ее повреждениях токсической и инфекционной этиологии. При экспериментальном токсическом гепатите обнаружена гепатопротективная активность некоторых производных пиримидина [5]. Имеются сведения о гепатопротективном эффекте оксиметилурацила [4]. У аналогов пиримидиновых нуклеотидных оснований — препаратов метилурацил и пентоксил — гепатопротективное действие выражено слабо [8]. Широким спектром биологической активности, в том числе гепатопротективными свойствами, обладают 2,4-диоксо-5-арилденимино-урацилы [9]. У лекарственного препарата ксимедона (1-(β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксо-

пиримидин), разработанного в качестве стимулятора регенерации тканей, выявлено увеличение активности микросомальных оксидаз печени человека [6]. В исследованиях на модели токсического повреждения печени крыс показано гепатопротективное действие ксимедона и его стимулирующее влияние на восстановление печеночной ткани [1,2].

Цель данной работы — изучение гепатопротективных свойств производного ксимедона (ПК) — L-аскорбат 1-(2-гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-она (рис. 1), проявляющего высокую эффективность в качестве актопротектора [8].

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 68 самцах белых крыс массой 250-400 г по профилактической схеме

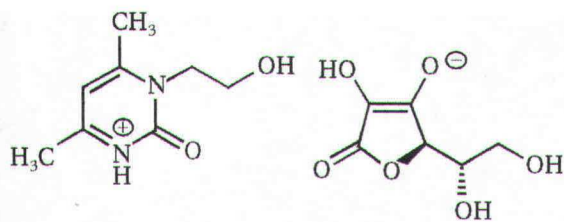


Рис. 1. Химическая структура ПК.

воздействия в соответствии с методикой [7]. Эффективность ПК сравнивали с эффективностью ксимедона (исходное вещество) при введении веществ в одинаковых дозах. Максимальная доза соединений — 20 мг/кг. ПК в этой дозе проявляет выраженное актопротективное действие [3].

В течение 4 сут животным вводили ПК или ксимедон перорально в дозах 10 и 20 мг/кг. В это же время через 1-1.5 ч после введения препаратов подкожно вводили  $CCl_4$  в смеси с растительным маслом в пропорции 1:1 в дозе 2 мл/кг (в расчете на смесь). Животным контрольной группы по аналогичной схеме вводили  $CCl_4$  без гепатопротекторов. Группу интактного контроля составили крысы, которым не вводили  $CCl_4$  или другие препараты. На следующий день после последнего введения  $CCl_4$  и исследуемых соединений животных обескровливали под эфирным наркозом, при этом брали образцы крови и печени для биохимических и гистологических исследований.

Биохимические показатели определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе "Daytona Randox" с использованием набора реактивов "Randox". Измеряли общепринятые биомар-

керы токсического повреждения клеток печени: АлАТ, АсАТ, соотношение АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса), щелочную фосфатазу (ЩФ). Синтетическую функцию печени контролировали по содержанию общего белка в сыворотке крови.

Статистическую обработку проводили по ранговому непараметрическому *U* критерию Манна—Уитни для сравнения двух независимых групп. Распределение переменных величин в вариационных рядах выражали через медиану и нижний и верхний квартили.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У контрольных крыс активность АлАТ повышалась в 3.2 раза, АсАТ — в 1.7 раза, ЩФ — на 27.2%, АсАТ/АлАТ снижалось в 2.4 раза по сравнению с интактными (таблица). Выявленные изменения биохимических показателей свидетельствуют о токсическом повреждении печени и цитолизе гепатоцитов.  $CCl_4$  вызывал снижение концентрации общего белка сыворотки крови на 8.7%, что свидетельствует о достоверном снижении синтетической функции печени.

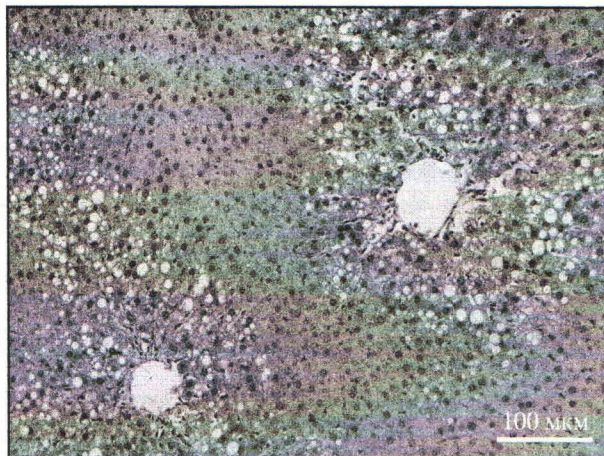
У крыс, получавших ксимедон или ПК, отмечалась статистически недостоверная тенденция к снижению уровня АлАТ по сравнению с контролем. Уровень АсАТ в группах, получавших препараты, был ниже, чем в контроле. Однако различия в уровне АсАТ для групп, которым вводили ксимедон в разных дозах, были лишь на уровне тенденции.

В группах, получавших 10 и 20 мг/кг ПК, активность АсАТ была достоверно ниже контрольной.

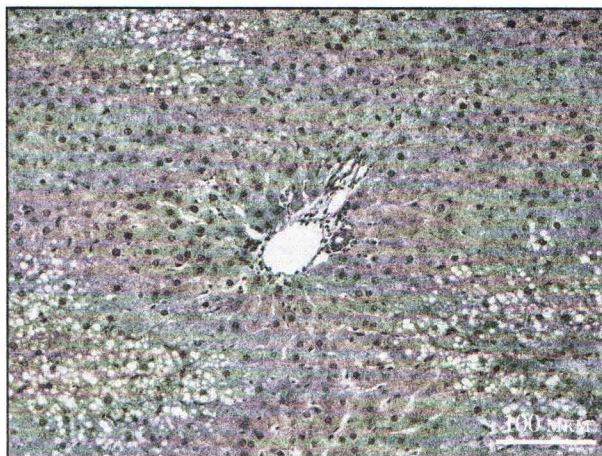
Биохимические показатели крови у крыс (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль))

Группа	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	АсАТ/АлАТ	Общий белок сыворотки крови, г/л	ЩФ, Ед/л
Интактные (n=36)	36.37 (28.18; 43.3)	132.95 (118.24; 164.00)	4.26 (3.03; 5.23)	65.06 <sup>+</sup> (62.06; 68.98)	279.92 (183.51; 390.84)
$CCl_4$ (контроль) (n=12)	116.23 <sup>**</sup> (76.96; 211.71)	230.08 <sup>**</sup> (201.49; 290.03)	1.76 <sup>**</sup> (1.47; 2.67)	59.62 <sup>*</sup> (55.91; 63.55)	355.97 (224.37; 574.84)
Ксимедон, 10 мг/кг+ $CCl_4$ (n=6)	89.86 (87.06; 165.15)	211.19 (170.20; 250.16)	1.98 (1.51; 2.55)	56.92 (36.39; 72.14)	222.76 (216.35; 246.95)
Ксимедон, 20 мг/кг+ $CCl_4$ (n=3)	103.23 (38.19; 270.87)	193.61 (181.57; 274.69)	2.66 (0.71; 4.75)	72.00 <sup>+</sup> (69.63; 72.12)	130.65 <sup>++</sup> (75.66; 132.35)
ПК, 10 мг/кг+ $CCl_4$ (n=6)	80.28 (6.12; 141.82)	190.91 <sup>+</sup> (65.21; 198.65)	2.39 (1.89; 4.37)	64.41 (55.67; 65.50)	243.35 (126.84; 474.48)
ПК, 20 мг/кг+ $CCl_4$ (n=5)	100.33 (62.24; 144.64)	173.25 (135.50; 210.70)	1.51 (1.26; 2.74)	63.54 (57.24; 64.01)	390.15 (194.22; 545.91)

Примечание. <sup>\*</sup>*p*<0.01, <sup>\*\*</sup>*p*<0.001 по сравнению с интактными крысами; <sup>+</sup>*p*<0.05, <sup>++</sup>*p*<0.01 по сравнению с контролем.



**Рис. 2.** Изменения структуры печени (нарушение дольчатого строения, сужение межклеточных пространств, отечность, обширные участки жирового перерождения и некрозов гепатоцитов) у контрольных крыс. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 300$ .



**Рис. 3.** Уменьшение патологических изменений печеночной ткани (сохранение дольчатого рисунка, уменьшение области жирового перерождения и некрозов гепатоцитов) у крыс, получавших ПК в дозе 20 мг/кг. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 300$ .

Уровень ЩФ под влиянием ксимедона снизился в обеих группах, причем в дозе 20 мг/кг — статистически достоверно (таблица). ПК, в отличие от ксимедона, на уровень ЩФ достоверно не влияло.

Во всех опытных группах уровень общего белка сыворотки крови был выше, чем в контроле, что указывает на восстановление белоксинтетической функции печени под действием исследованных препаратов. Однако статистически достоверные различия с контролем выявлены лишь при введении ксимедона в дозе 20 мг/кг (таблица).

На гистологических срезах печени, окрашенных гематоксилином и эозином, у крыс контрольной группы выявляется умеренная жировая инфильтрация паренхимы и некрозы гепатоцитов с преимущественной локализацией в периферической зоне (рис. 2). При введении ксимедона или ПК в дозах 10 и 20 мг/кг жировая дистрофия печени была менее выражена по сравнению с контролем (рис. 3).

Таким образом, ксимедон и его производное ПК при профилактической схеме введения проявили гепатопротективную активность: ксимедон — в дозе 20 мг/кг, ПК — 10 и 20 мг/кг. При этом исследованные препараты оказывали разное влияние на состояние печени, измененное вследствие индукции  $CCl_4$ . Ксимедон более выраженно воздействовал как на уровень ЩФ, повышение которой может быть не только следствием деструктивных изменений гепатоцитов, но и проявлением холестаза, так и на уровень общего белка сыворотки, характеризующего белоксинтетическую функцию печени. ПК более выраженно влияло на

уровень АсАТ — один из маркеров повреждения (цитоллиза) гепатоцитов. Снижение эффективной дозы ПК до 10 мг/кг по сравнению с ксимедоном (доза 20 мг/кг, исследованная в данной работе, и 50 мг/кг, эффективная по данным [1,2]), а также его выраженное воздействие на маркер цитоллиза гепатоцитов АсАТ указывает на более высокую профилактическую эффективность нового соединения по сравнению с ксимедоном.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 14-50-00014).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Выштакалюк А.Б., Назаров Н.Г., Зуева И.В., Ланцова А.В., Миннеханова О.А., Бусыгин Д.В., Порфирьев А.Г., Евтюгин В.Г., Резник В.С., Зобов В.В. Исследование гепатопротективных свойств "Ксимедона" // Бюл. exper. биол. 2013. Т. 155, № 5. С. 595-598.
2. Выштакалюк А.Б., Назаров Н.Г., Порфирьев А.Г., Зуева И.В., Миннеханова О.А., Маятина О.В., Резник В.С., Зобов В.В., Никольский Е.Е. Влияние лекарственного препарата "Ксимедон" на восстановление печени крыс при токсическом повреждении четыреххлористым углеродом // Докл. Акад. наук. 2015. Т. 462, № 1. С. 103-106.
3. Зобов В.В., Назаров Н.Г., Выштакалюк А.Б., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Резник В.С. Эффективность влияния новых производных пиримидина на физическую работоспособность крыс в условиях выполнения теста "плавание до отказа" // Экология человека. 2015. № 1. С. 28-35.
4. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Оксиметилурацил и патология печени: экспериментальный аспект // Мед. вестн. Башкортостана. 2009. Т. 4, № 2. С. 147-151.

5. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер.* 2005. Т. 4, № 1. С. 2-20.
6. Патент РФ № 2316327. Ксимедон в качестве индуктора активности микросомальных оксидаз печени человека / В.И.Погорельцев, С.Ю.Гармонов, В.С.Резник, Н.С.Шитова, А.В.Яковлева // *Бюл.* № 4. Опубликовано 10.02.2008.
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. Р.У.Хабриева. М., 2005. С. 685.
8. Тауки А.Н., Федоров В.Н., Куница З.А., Смирнов Н.А., Кочнева Н.В. Сравнительная эффективность лекарственных средств разных фармакотерапевтических групп при экспериментальном токсическом гепатите // *Рос. мед.-биол. вестн.* 2010. № 1. С. 66-73.
9. Patent US 6730787 B1. 2,4-Dioxo-5-arylidenimino-1,3-pyrimidines / V.I.Krutikov, R.I.Ashkinazi // Date of Patent 04.05.2004.

Получено 23.11.15

