

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-8-10

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4(1H)-ОНА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

А. В. Воронков, Е. И. Хури, Д. И. Поздняков,
Ю. Е. Кульбекова, А. А. Кобин¹

Исследовано влияние новых соединений — производных пириимидин-4(1H)-она на показатели антиоксидантной активности. Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар с использованием модели черепно-мозговой травмы посредством свободного падения груза. Установлено, что травматическая болезнь головного мозга сопровождается развитием окислительного стресса, который выражается в повышении содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также в снижении активности ферментов антиоксидантной защиты — каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы. В качестве препарата сравнения использовали мексидол. Исследуемые соединения снижали образование продуктов окисления и нормализовали уровень ферментов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; мексидол; антиоксиданты; производные пириимидин-4(1H)-она.

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из актуальных проблем в нашей стране и за рубежом. Это можно объяснить несколькими причинами: большой частотой возникновения, высоким уровнем временной нетрудоспособности, инвалидизацией пострадавших, а также значительной смертностью [6]. Прогнозирование исхода даже самых легких форм ЧМТ не всегда представляется возможным вследствие сложности возникающих патофизиологических процессов. Травма нарушает деятельность мозга как в результате первичного (биомеханические факторы), так и последующего вторичного повреждения, которое включает гипоксемию, гипогликемию, нарушение электролитного баланса [4]. Значимое место в процессе вторичного повреждения занимает накопление продуктов перекисного окисления — диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа — в результате повреждающего действия и чрезмерного истощения системы эндогенных антиоксидантов, к которым относят супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу [10, 11]. Окислительный стресс действует на всех уровнях и протекает однотипно [2]. Патологическая роль свободных радикалов заключается в том, что они взаимодействуют с молекулами, формирующими нейрональные и внутриклеточные мембраны. Существует прямая зависимость между накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и тяжестью патологического процесса. Вследствие этого лекарственное вмешательство, предусматривающее антиокси-

дантную терапию, должно быть начато как можно раньше [2, 8].

Таким образом, одним из ведущих принципов фармакологического воздействия при ЧМТ является предотвращение процессов свободно-радикального окисления [2, 8, 10]. В этой связи представляют интерес вещества, подавляющие окислительный стресс и предотвращающие процессы вторичного повреждения мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые вещества — производные пириимидин-4(1H)-она — синтезированы на кафедре органической химии ПМФИ (филиал ВолгГМУ). Антиоксидантные свойства синтезированных соединений могут быть связаны с тем, что молекулы исследуемых субстанций являются ГАМК-позитивными веществами, которые по результатам экспериментальных и клинических исследований обладают антиоксидантной активностью [3].

Исследование выполнено на 60 крысах-самцах линии Вистар, предварительно рандомизированных по возрасту и массе и разделенных на 6 экспериментальных групп по 10 особей в каждой. Животных содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60 % и температурой (22 ± 2) °C со свободным доступом к воде и корму. Работу с животными проводили с соблюдением нормативных и этических требований к проведению лабораторных и иных опытов с участием экспериментальных животных разных видов (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других науч-

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт (ПМФИ) — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия.

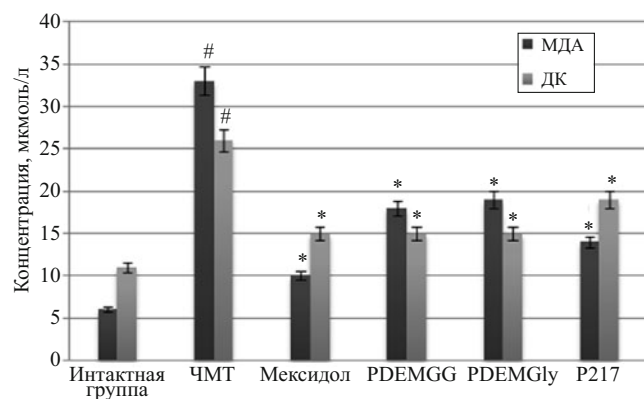


Рис. 1. Влияние производных пиридин-4(1H)-она на процесс накопления в ткани головного мозга крыс МДА и ДК при ЧМТ.

[#] Статистически значимо относительно интактной группы животных ($p < 0,05$).

^{*} Статистически значимо относительно группы крыс негативного контроля ($p < 0,05$).

ных целей, Страсбург, 22 июня 1998). Влияние соединений изучали на модели ЧМТ, воспроизводимой посредством свободного падения груза массой 150 г из полой трубы высотой 50 см на теменно-затылочную область головы [1]. Животных наркотизировали хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно). Соединения PDEMGG, PDEMGLy, P217 в дозе 50 мг/кг и препарат сравнения этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, ООО “НПК” Фармасофт”, Россия) в дозе 30 мг/кг вводили внутривенно (исследуемые соединения в виде суспензии) ежедневно [3, 5]. Первую группу составили животные, не подвергавшиеся ЧМТ (интактная группа) [10]; вторую (негативный контроль, НК) — крысы, подвергавшиеся ЧМТ, не получавшие вещества; в третью группу вошли животные, подвергавшиеся ЧМТ, получавшие субстанцию PDEMGLY; четвертую — получавшие субстанцию P217; пятую — подвергавшиеся ЧМТ, получавшие субстанцию PDEMGG. В шестой группе были животные с ЧМТ, получавшие мексидол. По истечении 7 сут всех животных декапитировали под хлоралгидратным наркозом и извлекали головной мозг. В гомогенате головного мозга крыс определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) по методу [7]. В постядерной фракции головного мозга оценивали активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы [9, 12].

Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики. Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения данных использовали параметрический t -критерий Стьюдента. При ненормальном распределении результатов эксперимента дальнейшую статистическую обработку

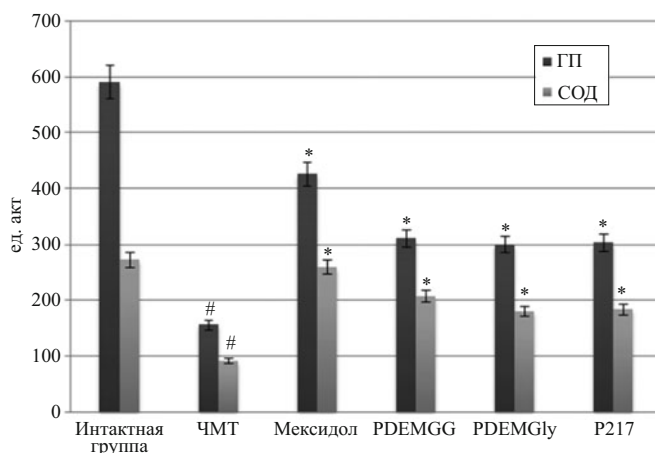


Рис. 2. Влияние производных пиридин-4(1H)-она на активность СОД и ГП в ткани головного мозга при ЧМТ.

[#] Статистически значимо относительно интактной группы животных ($p < 0,05$).

^{*} Статистически значимо относительно группы крыс негативного контроля ($p < 0,05$).

данных проводили с использованием U -критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ЧМТ у крыс группы НК по сравнению с интактными животными было отмечено повышение содержания МДА и ДК (рис. 1) в 5,5 ($p < 0,05$) и 2,4 ($p < 0,05$) раза, соответственно. У крыс с ЧМТ также снизилась активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (рис. 2, 3): СОД в 2,7 ($p < 0,05$), ГП — в 3,7 ($p < 0,05$) и каталазы в 3,5 раза ($p < 0,05$).

Применение мексидола на фоне ЧМТ способствовало сохранению активности ферментов эндогенной АОЗ, что отмечено в повышении (относительно группы животных с ЧМТ) активности СОД, ГП и каталазы (рис. 2, 3) в 2,6 ($p < 0,05$), 2,6 ($p < 0,05$) и 2,4 ($p < 0,05$) раза, соответственно. При применении мексидола у крыс с ЧМТ наблюдалось снижение (по сравнению с группой крыс негативного контроля) содержания МДА и ДК (рис. 1) на 70 ($p < 0,05$) и 42 % ($p < 0,05$), соответственно.

Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований, посвященных оценке антиоксидантных свойств мексидола [2, 5].

Применение производных пиридин-4(1H)-она оказало влияние на активность ферментов АОЗ. Так, при применении соединения PDEMGG повышалась активность СОД, ГП и каталазы в 2,1 ($p < 0,05$), 1,94 ($p < 0,05$) и в 1,86 ($p < 0,05$) раза. Наблюдалось уменьшение содержания МДА и ДК на 45,5 ($p < 0,05$) и 42,3 % ($p < 0,05$), соответственно, относительно группы крыс НК.

На фоне введения соединения PDEMGLy увеличение активности СОД, ГП и каталазы отмечено в 1,82 ($p < 0,05$), 1,88 ($p < 0,05$) и в 2 ($p < 0,05$) раза, соответ-

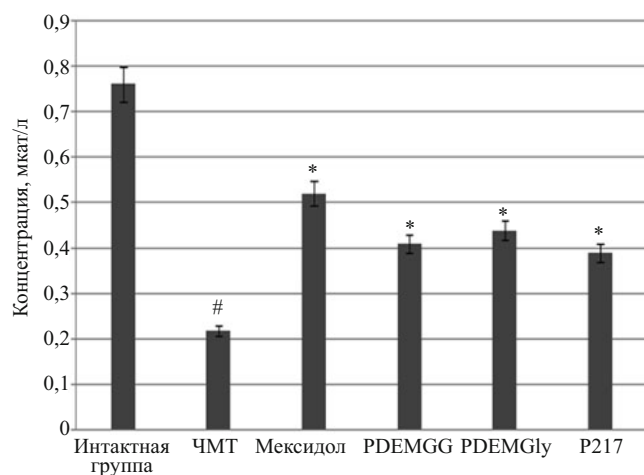


Рис. 3. Влияние производных пиримидин-4(1H)-она на активность каталазы в ткани головного мозга крыс при ЧМТ.

ственно. При этом содержание МДА и ДК уменьшилось на 42,4 ($p < 0,05$) и 42,2 % ($p < 0,05$) по сравнению с крысами негативного контроля.

Соединение P217 повышало активность СОД, ГП и каталазы в 1,94 ($p < 0,05$), 1,89 ($p < 0,05$) и в 1,77 ($p < 0,05$) раза. Содержание МДА и ДК уменьшилось на 57,6 % ($p < 0,05$) и 27 % ($p < 0,05$) относительно группы крыс с ЧМТ.

Подобное влияние на активность каталазы, СОД и ГП, а также на содержание прооксидантов при применении изученных соединений можно объяснить наличием в их структуре ядра 4-оксопиримидина, которое оказывает положительное влияние на интенсивность перекисного окисления липидов [3].

ВЫВОДЫ

1. ЧМТ вызывает у крыс интенсификацию окислительных процессов, что выражается в повышении содержания МДА и ДК. Снижается активность ферментов СОД, каталазы и глутатионпероксидазы (по отношению к группе интактных животных).

STUDYING ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PYRIMIDINE-4(1H)-ONE DERIVATIVES IN EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY

A. V. Voronkov, E. I., Khoury, D. I. Pozdnyakov, Yu. E. Kul'bekova, and A. A. Kobin

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, prosp. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357532 Russia

We have studied the influence of new compounds, pyrimidine-4(1H)-one derivatives, on the indices of antioxidant activity in experiments on male Wistar rats with traumatic brain injury (TBI) induced by means of a free-falling impactor (weight-drop method). It is established that TBI causes the initiation of lipid peroxidation with the accumulation of malondialdehyde and conjugated dienes accompanied by decreased activity of antioxidant enzymes – catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase. The reference drug was mexidol. The application of test compounds decreased the formation of lipid peroxidation products and normalized the level and activity of antioxidant enzymes.

Keywords: traumatic brain injury; mexidol; antioxidants; pyrimidine-4(1H)-one derivatives.

2. Производные пиримидин-4(1H)-она снижают концентрацию продуктов ПОЛ — МДА и ДК, увеличивают активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД, ГП, каталазы) на фоне модели ЧМТ.

3. Полученные данные позволяют предположить наличие антиоксидантных свойств у соединений P217, PDEMGly и PDEMGG, реализуемых, возможно, посредством увеличения активности ферментов АОЗ и снижения накопления продуктов ПОЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Воронков, С. А. Калашникова, Е. И. Хури и др., *Совр. пробл. науки и образов.*, **5**, (2016); <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25242>.
2. Н. В. Говорова, *Неотлож. мед. помощь*, **2**, 36 – 40 (2013).
3. И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян, *Молекулярное конструирование и синтез ГАМК-ергических соединений*, Lap Lambert, Саарбрюккен (2014), сс. 85 – 90.
4. А. С. Мустафаева, Н. Е. Иванова, В. В. Кирьянова, *Нейрохирургия и неврол. Казахстана*, **1**(22), 25 – 33 (2011).
5. В. Е. Новиков, К. Н. Кулагин, Л. Д. Смирнов, *Психофармакол. и биол. наркол.*, **5**(2), 946 – 952 (2005).
6. Д. М. Овсянников, А. А. Чехонацкий, В. Н. Колесов, *Саратовский научно-мед. ж.*, **8**(3), 777 – 785 (2012).
7. В. Н. Орехович, *Современные методы в биохимии*, Медицина, Москва, 60 – 65 (1977).
8. М. Н. Шокин, А. П. Власов, А. В. Ховряков, *Совр. пробл. науки и образов.*, **6**, (2012); <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7886>.
9. С. Чевари, И. Н. Чаба, П. Секей, *Лаб. дело*, **11**, 678 – 681 (1985).
10. A. A. Mendes, L. F. de Souza, R. Walz, et al., *BioMed Res. Intern.*, **1275**, 87 – 95 (2014); doi:10.1155 / 2014 / 723060.
11. V. A. Tyurin, Y. Y. Tyurina, G. G. Borisenko, et al., *J. Neurochem.*, **75**(5), 2178 – 2189 (2000); doi:10.1046 / j.1471 – 4159.2000.0752178.x.
12. O. Zhukovskyy, O. Fillipets, *East European Sci. J.*, **7**, 47 – 48 (2016).

Поступила 15.01.18