DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-4-16-19

АНТИГИПОКСАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГИДРОКСИ- И МЕТОКСИФЕНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3*H*)-ОНА

Э. А. Манвелян[1], М. М. Манвелян[1], Э. Т. Оганесян[2], И. П. Кодониди[2]

Изучено антигипоксантное действие гидрокси- и метоксифенильных производных хиназолинона-4 у самок крыс, в том числе в стадиях эстрального цикла диэструс 1/2 и проэструс/эструс на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Исследуемые соединения в дозах 0,2 от молекулярной массы в мг/кг, пирацетам и мексидол в дозе 100 мг/кг, триметазидин в дозе 6,7 мг/кг вводили однократно внутрибрюшинно за 40 мин до начала тестирования. Контрольные животные получали дистиллированную воду. Производные хиназолин-4(3*H*)-она, содержащие в структуре сочетание гидрокси- и метоксифенильных радикалов, в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией повышают продолжительность переносимости гипоксии, интенсивнее по сравнению с действием пирацетама и мексидола, представляют интерес в качестве потенциальных антигипоксантных средств. Антигипоксантное действие исследуемых соединений и пирацетама более выражено у самок животных в фазе диэструс 1/2, нежели в проэструсе/эструсе. Среди исследованных гидрокси- и метоксифенильных производных хиназолинона-4 соединение 2(2-гидрокси-3-метоксифенил)-3*H*-хиназолин-4-он проявляет наиболее выраженное антигипоксантное действие.

Ключевые слова: гидрокси- и метоксифенильные производные хиназолин-4(3*H*)-она; антигипоксантное действие; самки крыс; стадии эстрального цикла.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства с антиоксидантным эффектом применяют для усиления антиоксидантной защиты при экстремальных состояниях природного и антропогенного происхождения, при работе в сложных ситуациях (работники МЧС, военнослужащие, альпинисты и др.). При заболеваниях, особенно нейродегенеративных, эндогенная система антиоксидантной защиты функционирует неэффективно. Антигипоксанты повышают устойчивость организма к гипоксии, применяются для медикаментозного улучшения снабжения организма кислородом, снижения потребности в нем, в том числе при ишемии миокарда, сердечной недостаточности, нарушении церебральной гемодинамики, при нейродегенеративных состояниях, ослаблении памяти и др. [3, 4]. В этой связи перспективен поиск веществ с антигипоксантными свойствами с последующим их изучением для создания новых лекарственных препаратов. Для ряда производных хиназолинона-4 был показан нейропротекторный эффект [7]. Внимание исследователей привлекают гидрокси- и метоксифенильные производные хиназолин-4(3*H*)-она, которые могут обладать антиоксидантной активностью.

Цель исследования — выявление веществ с антигипоксантным действием среди гидрокси- и метоксифенильных производных хиназолин-4(3*H*)-она.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на половозрелых самках белых крыс линии Вистар массой 200 – 250 г по 10 – 12 особей в группе. Животных содержали в виварии в стандартных условиях при свободном доступе к корму и воде. Уход, кормление, работа с крысами проведены с учетом международных требований и рекомендаций по защите позвоночных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Антигипоксическая активность веществ изучена на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией [13].

Изученные соединения синтезированы сотрудниками кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института (заведующий кафедрой Э. Т. Оганесян) и Научно-исследовательского института физической и органической химии Южного федерального университета (А. В. Бичеров, А. А. Бичеров) (табл. 1) [9, 11].

Соединения **1 – 5** в дозе 0,2 от молекулярной массы в мг/кг, солюбилизированные твин-80 (**1** – 47,6 мг/кг; **2**, **3**, **4** – 53,6 мг/кг; **5** – 56,4 мг/кг), пирацетам (“Северная звезда”, Россия) и мексидол (“Фармасофт”, Россия) в дозе 100 мг/кг, триметазидин (“Озон”, Россия) в дозе 6,7 мг/кг, дистиллированную воду (контрольным самкам; 0,4 мл) инъецировали за 40 мин до начала тестирования однократно внутрибрюшинно. Дозы иссле-

[1] ФГАОУ ВО “Северо-Кавказский федеральный университет”, Россия, 355017, Ставрополь, ул. Пушкина, 1.

[2] Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава РФ, Россия, Пятигорск.

дуемых соединений и препаратов сравнения подбирали с учетом данных литературы [2, 6]. В начале эксперимента определяли фазы эстрального цикла у самок по влагалищным мазкам [10]. Эксперименты проводили в вечерние часы.

Статистический анализ результатов проведен с применением пакетов компьютерных программ “Excel”, “BIOSTAT”, “Statistica 10”. Определяли нормальность распределения полученных данных с применением критерия Шапиро — Уилка, *t*-критерий Стьюдента использовали при нормальном распределении полученных данных. При распределении данных исследования, отличающихся от нормального, применены критерии Краскела — Уоллиса, *U*-критерий Уилкоксона — Манна — Уитни. Проведен относительный сравнительный анализ, сопоставлены данные опытных групп с результатами контрольных групп животных (последние приняты за 100 %). Сравнительный анализ различий в действии веществ проводили также в стадиях диэструс 1/2 и проэструс/эструс. Статистически значимыми приняты отличия при $p < 0,05$ для всех видов анализа [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соединения **2 – 5** проявили антигипоксантное действие, повышая продолжительность переносимости гипоксии, время появления первого агонального вдоха, судорог: соединение **4** — на 28 % ($p < 0,01$); **5** — на 34,7 % ($p < 0,001$); **3** — на 35 % ($p < 0,001$); **2** — на 43,6 % ($p < 0,001$); пирацетам — на 15,7 % ($p < 0,01$). Проявленная активность соединений **2 – 5** превышала антигипоксантное действие пирацетама: соединение **4** — на 12,3 %; **5** — на 19 %; **3** — на 19,3 %; **2** — на 27,9 % (табл. 2).

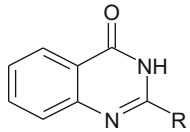
Анализ различий в активности соединений на разных стадиях эстрального цикла выявил сравнительно большее время переносимости гипоксии в проэструсе/эструсе у самок контрольной группы ($p < 0,01$), возможно, обусловленное антигипоксантным влиянием эстрогенов [1], а также на фоне действия соединений **1** – **3**, **5**, пирацетама и триметазидина. Напротив, несколько большим было время появления первого агонального вдоха, судорог в диэструсе 1/2 при применении мексидола и соединения **4**. При этом отмечается более интенсивное антигипоксантное действие (больший сдвиг по отношению к контрольным данным) исследуемых соединений у самок животных в фазе диэструс 1/2. У самок, пребывающих в стадии проэструс/эструс (физиологического напряжения), увеличивали продолжительность переносимости гипоксии соединения **2** – **5**, превышая действие пирацетама статистически значимо: соединение **2** — на 23,3 %; $p < 0,05$. В стадии диэструс 1/2 антигипоксантная активность соединений **2** – **5** была выше эффекта пирацетама: при использовании соединения **4** на 25 % ($p < 0,05$); **5** — на 25,4 % ($p < 0,05$); **3** — на 30,1 % ($p < 0,05$) и **2** — на 41,1 % ($p < 0,05$). У самок в стадии диэструс 1/2 действие соединений **2** – **5** превышало влияние мексидола: при введении соединения **4** — на 21,7 % ($p < 0,05$); **3** — на 26,8 % ($p < 0,05$); **2** — на 37,8 % ($p < 0,05$).

Полученные данные согласуются с результатами компьютерного скрининга фармакологического действия с использованием программы PASS, выявившего вероятность ноотропного и нейропротекторного свойств для изученных производных хиназолинона-4 [11]. При этом нейропротекторное действие связано с антигипоксической активностью [3, 4].

При использовании соединения **1**, содержащего только гидроксифенильный радикал, увеличения времени переносимости гипоксии не отмечено, тогда как при применении производных хиназолин-4(3*H*)-она, содержащих и гидрокси-, и метоксифенильные заместители, проявлялась антигипоксантная активность стабильно в обе фазы эстрального цикла. Соединение **5**, содержащее 2,3-диметоксифенильный радикал, проявило антигипоксантную активность, сходную с действием соединения **3**, содержащего 3-гидрокси-4-метоксифенильный заместитель. Кроме того, антигипоксантная активность соединений **2** – **4**, имеющих одинаковую молекулярную массу, но отличающихся положением гидрокси- и метоксигрупп в структуре радикала, убывала в ряду заместителей: 2-гидрокси-3-метоксифенил > 3-гидрокси-4-метоксифенил > 4-гидрокси-3-метоксифенил.

Исследуемые соединения и пирацетам наиболее отчетливо увеличивали время переносимости гипоксии, проявляя антигипоксантное действие у самок крыс,

Таблица 1. **Гидрокси- и метоксифенильные производные хиназолин-4(3*H*)-она**



1 – 5

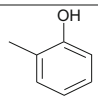
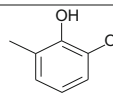
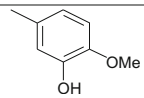
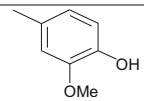
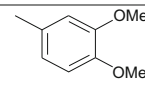
Соединение	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
R					

Таблица 2. **Действие гидрокси- и метоксифенильных производных хиназолин-4(3*H*)-она на продолжительность переносимости гипоксии у крыс самок (в том числе в стадиях диэструс 1/2 и проэструс/эструс)**

Показатель	Соединение								
	Контроль	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	пирацетам	мексидол	триметазидин
$M \pm m$ (с)	1220,1 ± 47,3	1041,9 ± 79,3	1752,2 ± 71,9	1647,1 ± 96,7	1562,2 ± 33,0	1642,9 ± 78,4	1412,0 ± 52,9	1271,5 ± 78,3	1086,3 ± 82,8
%		85,3	$143,6^{***++}$	135^{***+}	128^{**+}	$134,7^{***+}$	$115,7^{**}$	104,2	89,0
Диэструс$_{1/2}$	$1041,0 \pm 67,5^{\&\&}$	1017,8 ± 130,1	1747,4 ± 113,7	1633,2 ± 65,8	1580,5 ± 52,3	1584,7 ± 91,2	1320,7 ± 62,3	1354,5 ± 95,3	1021,5 ± 152,2
%		97,8	$167,9^{**+\#}$	$156,9^{**+\#}$	$151,8^{***+\#}$	$152,2^{**+}$	$126,8^{*}$	$130,1^{*}$	98,1
Проэструс/эструс	$1287,3 \pm 39,4^{\&\&}$	1072,0 ± 94,4	1756,2 ± 101,7	1661,0 ± 194,1	1540,2 ± 40,7	1667,9 ± 98,2	1457,7 ± 68,4	1188,5 ± 122,1	1151,0 ± 77,6
%		83,3	$136,5^{***+}$	$129,1^{*}$	$119,7^{***}$	$129,6^{**}$	$113,2^{*}$	92,4	89,4

Примечание: 100 % — показатели поведения самок контрольной группы, которым инъецировали дистиллированную воду.
* Сравнение с данными контрольных животных; $^{+}$ животных, получавших пирацетам; $^{\#}$ животных, получавших мексидол; $^{\&}$ между самками одной группы в стадиях диэструс$_{1/2}$ и проэструс/эструс. Отличия статистически значимы: $^{*, +, \#}$ $p < 0,05$; $^{**, ++, \&\&}$ $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (критерии Стьюдента, Уилкоксона — Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса).

пребывающих в стадии физиологического покоя, что согласуется с наблюдениями других авторов. Так, при оценке процессов свободно радикального окисления с учетом стадий эстрального цикла отмечена тенденция к более высокому уровню исходного малонового диальдегида и активности каталазы сыворотки крови (ферментативного компонента антиоксидантной защиты) в стадии диэструса, по сравнению с эструсом, у животных молодых и старых возрастных групп. В стадии диэструса, по сравнению с эструсом, выше были и скорости аскорбатзависимого перекисного окисления липидов, определенные тиобарбитуровым методом в гомогенатах печени у старых самок крыс [8]. Подобные изменения могут быть связаны с флуктуациями уровней половых гормонов в течение эстрального цикла, антирадикальным и антиоксидантным влиянием эстрогенов [1, 10, 12, 14 – 15].

ВЫВОДЫ

1. Производные хиназолин-4(3*H*)-она, содержащие в структуре сочетание гидрокси- и метоксифенильных радикалов, в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией повышают продолжительность переносимости гипоксии, превосходя эффект пирацетама и мексидола.

2. В ряду исследованных производных хиназолинона-4 соединение 2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)-3*H*-хиназолин-4-он проявляет наиболее выраженное антигипоксантное действие.

3. Антигипоксантное действие производных хиназолин-4(3*H*)-она, содержащих сочетание гидрокси- и метоксифенильных заместителей, интенсивнее у самок крыс в фазе эстрального цикла диэструс 1/2, нежели в проэструсе/эструсе.

Исследование выполнено при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (договор №12575ГУ/2017 от 18.04.2018).

ЛИТЕРАТУРА

1. О. И. Антимонова, О. В. Галкина, С. Н. Морозкина, А. Г. Шавва, *Вестн. СПбУ*, *Сер. Физика*, Химия, **4**(3), 79 – 95 (2012).
2. В. Ц. Болотова, И. А. Титович, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*, **13**(S), 20 – 21 (2015).
3. Т. А. Воронина, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*, **13**(S), 36 – 37 (2015).
4. Т. А. Воронина, *Фармация и фармакол.*, **1**(S), 8 – 17 (2015).
5. А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова, *Наука и здравоохран.*, № 2, 5 – 29 (2016).
6. И. И. Заморский, С. П. Пасевич, *Обзоры по клин.фармакол. и лек. терапии*, **13**(S), 59 (2015).
7. И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян, Ю. И. Рябухин и др., *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*, № 4, 19 – 26 (2012).
8. Н. А. Ломтева, *Известия Рос. гос. пед. ун-та им. А. И. Герцена*, **8**(38), 117 – 122 (2007).
9. Э. А. Манвелян, М. М. Манвелян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **78**(S), 42 (2015).
10. Э. А Манвелян, В. А. Батурин, Е. В. Колодийчук, *Гендерные различия в эффективности психотропных и кардиотропных лекарственных средств*, СКФУ, Ставрополь (2016).
11. А. Г. Овакимян, А. А. Бичеров, И. П. Кодониди и др., *Соврем. проблемы науки и образов.*, **2**(2), 511 (2015); http: // www.science-education.ru / ru / article / view?id=23168 (дата обращения: 03.12.2018).
12. Н. В. Панькова, М. М. Артемьева, Е. Н. Вольникова, Н. А. Медведева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(S), 187 – 188 (2018).
13. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. первая*, А. Н. Миронов (ред.), Москва (2012).
14. K. Prokai-Tatrai, P. Perjesi, N. Rivera-Portalatincetal, *Steroids*, **73**(3), 280 – 288 (2008).
15. M. A. Sanchez-Rodriguez, M. Zacarias-Flores, A. Arronte-Rosales, et al., *Menopause*, **19**(3), 361 – 367 (2012).

Поступила 19.12.18

ANTIHYPOXANT EFFECT OF HYDROXY- AND METHOXYPHENYL DERIVATIVES OF QUINAZOLIN-4(3*H*)-ONE

E. A. Manvelyan[1], M. M. Manvelyan[1], E. T. Oganesyan[2], and I. P. Kodonidi[2]

[1] Institute of Life Sciences, North-Caucasian Federal University, Stavropol State Medical University, ul. Pushkina 1, Stavropol, 355017 Russia

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

The antihypoxant effect of hydroxy- and methoxyphenyl derivatives of quinazolinone-4 have been studied in female rats, including females in the estral cycle stages of diestrus 1/2 and proestrus/estrus, on the model of normobaric hypoxia with hypercapnia. The test substances at a dose of 0.2 of the molecular weight in mg/kg, piracetam and mexidol at a dose of 100 mg/kg, and trimetazidin at a dose of 6.7 mg/kg were administered once intraperitoneally 40 min before testing. Control animals received distilled water. Under the conditions of normobaric hypoxia with hypercapnia, the quinazolin-4(3H)-one derivatives containing a combination of hydroxy- and methoxyphenyl radicals in the structure increased the duration of hypoxia tolerance more significantly than did piracetam and mexidol. Therefore, these derivatives are of interest as potential antihypoxic agents. The antihypoxant effect of the test compounds and piracetam was more pronounced in females at the stage of diestrus 1/2 than in those at the proestrus/estrus stage. Among the hydroxy- and methoxyphenyl derivatives of quinazolinone-4 studied, compound 2-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3*H*-quinazolin-4-one exhibited the most pronounced antihypoxant activity.

Keywords: quinazolin-4(3*H*)-one; hydroxyphenyl derivatives; methoxyphenyl derivatives; antihypoxant activity; female rats; estral cycle.