

## ГЕПАТОЗАЩИТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИХЛОРЭТАНОМ

Д. В. Срубиллин, В. А. Мышкин\*, М. А. Исакова, Д. А. Еникеев, А. И. Савлуков

Башкирский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии, Уфа

\* НИИ медицины труда и экологии человека, Уфа

### Hepatoprotective Efficacy of Pyrimidine Derivatives in Acute Dichloroethane Intoxication

D. V. Srubilin, V. A. Myshkin\*, M. A. Isakova, D. A. Yenikeyev, A. I. Savlukov

Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University, Ufa

\* Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa

Представлены результаты исследования антиоксидантных, антиокислительных, гепатопротекторных свойств пириимидиновых производных: 1,3,6-триметил-5-гидроксисурацила и 3,6-диметил-5-гидроксисурацила в сравнении с синтетическим антиоксидантом тонаролом, ацетат- $\alpha$ -токоферолом и антигипоксантом этомерзолом. В модельных системах различной сложности исследованы антирадикальная активность пириимидинов, их влияние на процессы спонтанного, аскорбат- и NADPH-зависимого перекисного окисления липидов, а также защитный эффект при различных видах гипоксии. Установлена высокая антиоксидантная активность производных пириимидина, сопоставляемая с ионолом. Соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксисурацил обладает антигипоксическим действием. Дихлорэтан вызывает развитие острого токсического гепатита, основным проявлением которого являются цитоллиз, холестаз, нарушение липидного обмена, активация реакции перекисного окисления липидов. Соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксисурацил ограничивает цитотоксическое и холестатическое действие дихлорэтана, стабилизирует липидный обмен и реакции перекисного окисления липидов, увеличивает продолжительность жизни и выживаемость крыс. **Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксиданты, производные пириимидина, 1,2-дихлорэтан, гепатопротекторы, токсический гепатит.

The paper presents the results of a study of the antioxidative and hepatoprotective properties of pyrimidine derivatives: 1,3,6-trimethyl-5-hydroxyuracil and 3,6-dimethyl-5-hydroxyuracil versus the synthetic antioxidant tonarol,  $\alpha$ -tocopherol acetate, and the antihypoxant ethomerzole. In model systems of varying complexity, the antiradical activity of pyrimidines and their effects on spontaneous, ascorbate- and NADPH-dependent lipid peroxidation processes, as well as their protective activity were studied in different types of hypoxia. The pyrimidine derivatives were found to have the high antioxidative activity comparable with that of ionol. 1,3,6-trimethyl-5-hydroxyuracil has antihypoxic activity. Dichloroethane induced acute toxic hepatitis whose major manifestations were cytolysis, cholestasis, lipid metabolic disturbances, and an activated lipid peroxidation response. 1,3,6-trimethyl-5-hydroxyuracil limits the cytotoxic and cholestatic activity of dichloroethane, stabilizes lipid metabolism and lipid peroxidation reactions, and increases life span and survival in rats. **Key words:** lipid peroxidation, antioxidants, pyrimidine derivatives, 1,2-dichloroethane, hepatoprotectors, toxic hepatitis.

Дихлорэтан относится к особо опасным загрязнителям окружающей среды, отличающийся высокой токсичностью и кумулятивной активностью. Интоксикации 1,2-дихлорэтаном чаще встречаются на производстве, где растворитель находит широкое применение. Однако возможно отравление и в быту при использовании его в составе пятновыводителей, а также при приеме внутрь с суицидальными целями или в виде добавок к этиловому спирту при наркомании. Острые отравления хлорированными углеводородами занимают 2—4 место среди всех отравлений различными химическими веществами, причем 90% случаев приходится на отравление 1,2-дихлорэтаном и тетрахлорметаном, приводящим к развитию тяжелых некрозодистрофических поражений печени [1], поскольку именно этот орган играет ведущую

роль в процессе его превращения. Одним из основных метаболитов 1,2-дихлорэтана является хлорэтанол, который, в свою очередь, метаболизируется до монохлоруксусной кислоты. Метаболизм дихлорэтана в организме идет «с летальным синтезом». Есть основания считать, что гистоструктурные изменения в печени при отравлении 1,2-дихлорэтаном в значительной степени обусловлены токсическим действием монохлоруксусной кислоты [2].

Небольшой арсенал гепатозащитных средств диктует необходимость разработки новых лекарственных препаратов этого класса. Особо привлекательна идея использования производных пириимидина, так как химическое строение роднит их с собственными азотистыми основаниями (РНК и ДНК). Более того, некоторые производные пири-

мидина являются активными ингибиторами свободнорадикального окисления. В этой связи была проведена оценка гепатозащитной эффективности 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила и 3,6-диметил-5-гидроксиурацила при острой интоксикации дихлорэтаном.

## Материалы и методы

Работа выполнена на 86 крысах-самцах массой 185–240 грамм и 76 белых нелинейных мышках-самцах массой 18–24 грамм. Все животные содержались на стандартной диете вивария. Эксперименты выполнены при температуре воздуха 20–21°C и нормальных показателях барометрического давления.

Модель острого отравления 1,2-дихлорэтаном создавали путем введения яда крысам в желудок в дозе 1000 мг/кг ( $DI_{90}$ ). Острый токсический гепатит у крыс вызывали однократным введением 1,2-дихлорэтана в растворе растительного масла в желудок в дозе 375 мг/кг ( $0,75 DI_{50}$ ).

Для фармакологической коррекции применяли производные пиримидина в дозах 50 и 200 мг/кг. Синтез 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила и 3,6-диметил-5-гидроксиурацила выполнен в институте органической химии Уфимского научного центра РАН, доктором химических наук В.П. Кривоноговым. Указанные препараты при остром отравлении вводили крысам внутривенно в виде водных растворов через 15–20 минут после отравления (антиоксидант тонарол ввиду его нерастворимости в воде вводили в виде 20% масляного раствора). При остром токсическом гепатите 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил вводили в желудок крыс в виде суспензии на крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг через 1 час после отравления и далее 1 раз в сутки в течение недели.

Биохимические исследования проводили на 7-е и 14-е сутки после отравления. Объектами биохимических исследований служили сыворотка крови и печень крыс. Использован биохимический анализатор «Eucoge». Содержание ферментов аланинаминотрансферазы (КФ 2.6.1.2) и аспартатаминотрансферазы (КФ 2.6.1.1) определяли по кинетическому методу Henry. Количество холестерина исследовали ферментативным методом Allain в модификации Roeschlan, триглицеридов — методом Wako в модификации Cowan. Активность лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27) определяли по методу Jay, Me. Corub Nborwers. Субстратом для определения активности фермента являлся пируват. Щелочную фосфатазу (КФ 3.1.3.1) определяли по Tris-Carb. Субстратом для определения активности фермента служил p-нитрофенилфосфат.

Для определения продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) образец ткани массой 50 мг растирали в гомогенизаторе в смеси 5 мл изопропанол-гептан (1:1) и центрифугировали 10 минут при 8 000 об/мин. Полученный супернатант помещали в пробирки с 5 мл смеси изопропанол-гептан (3:7) и 2 мл HCl (pH=1,5). После разделения фаз нижнюю фазу осушали хлоридом натрия и фотометрировали при длинах волн  $\lambda=232$  нм и  $\lambda=278$  нм. Поглощение при  $\lambda=232$  нм отражает содержание диеновых конъюгатов, а при  $\lambda=278$  нм — содержание кетодиенов и сопряженных триенов [3].

Антиоксидантные свойства производных пиримидина (ПП) изучали в сравнении с эталонным ингибитором свободнорадикального окисления тонаролом в условиях спонтанного и индуцированного ПОЛ. В качестве модельной системы природного происхождения использовали 20% гомогенат печени крыс. Производные пиримидина и тонарол вводили в инкубационную среду в виде спиртовых растворов ( $10^{-4}$  М), концентрация спирта не превышала 0,01%. Интенсивность процессов ПОЛ исследовали по накоплению малонового диальдегида (МДА). Количество МДА определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [4]. ПОЛ индуцировали системой  $Fe^{2+}$  — аскорбат, содержащий 6 мкМ соли Мора и 0,5 мМ аскорбата. Для индукции NADPH-зависимого ПОЛ в инкубационную

среду вносили 1 мМ NADPH; 6 мкМ соли Мора; 0,2 мМ пирофосфата натрия.

Антирадикальную активность ПП исследовали методом хемилюминесценции [5]. Система состояла из смеси этилбензол: ледяная уксусная кислота (3:2), в которой при 50°C содержался активатор — 1,4-дибромантрацен ( $5 \cdot 10^{-4}$  М), инициатор — азодиизобутиронитрил ( $10^{-2}$  М) и изучаемое соединение. Величину константы  $K_7$  — скорости взаимодействия перекисных радикалов этилбензола с молекулами изучаемого соединения сравнивали с  $K_7$  ионола.

Антигипоксическую активность ПП изучали на моделях острой гемической гипоксии (ОГЕГ), острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ), острой гипоксии с гиперкапнией (ОГПК) в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» Фармакологического государственного комитета МЗ СССР (1990).

Статистическую обработку полученных данных проводили на основе расчета средних арифметических величин и их ошибок. Различия показателей определяли методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, Х-квадрат. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследованные метилпроизводные пиримидина: 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил и 3,6-диметил-5-гидроксиурацил являются активными ингибиторами свободнорадикального окисления в системе иницированного окисления этилбензола. Константа скорости взаимодействия перекисных радикалов этилбензола (константа  $K_7$ ) с изучаемыми соединениями для 3,6-диметил-5-гидроксиурацила составляет  $1,07 \cdot 10^4$  л/моль·сек, а для 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила —  $6,78 \cdot 10^4$  л/моль·сек. Соотношение константы взаимодействия перекисных радикалов исследуемых препаратов к  $K_7$  ионола составляют, соответственно, 0,73 и 2,94, что говорит о высокой антирадикальной активности данных соединений, сопоставимой с ингибирующим эффектом тонарола.

Более сложными являются системы природного происхождения. В качестве указанной модельной системы использовали 20% гомогенат печени крыс. В табл. 1 представлены данные о количестве тиобарбитуровой кислоты-реагирующих продуктов (ТБК-РП), относительно их исходного уровня ( $K_0$  без инкубации — 0,97 нмоль/мг белка) при введении соединений в системы спонтанного и иницированного ПОЛ.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что в условиях аутоокисления (спонтанного ПОЛ) субстанция тонарола ( $10^{-4}$  М) полностью ингибирует накопление ТБК-РП в гомогенате печени крыс уже через 1 час инкубации. Действие референтного антиоксиданта хорошо выражено только через 2–3 часа инкубации.

Близким по эффективности к тонаролу действием обладают исследованные метилпроизводные пиримидина через 2 часа инкубации. Через 3 часа ингибирующее действие 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила достоверно выше, чем у 3,6-димера.

Таблица 1

Влияние 3,6-диметил-5-гидроксиурацила и 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила на скорость накопления ТБК-РП в модельных системах ПОЛ, нмоль/мг белка ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Системы ПОЛ	Время инкубации (часы)	Значение показателей в группах			
		Контроль	Тонарол	3,6-диметил-5-гидроксиурацил	1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил
Спонтанное ПОЛ	1	2,00±0,04	1,02**±0,01	1,52***±0,04**	1,62***±0,05
	2	2,52±0,03	0,62**±0,04	1,61±0,05**	1,42±0,03**
	3	4,25±0,08	1,00**±0,02	1,82***±0,03**	1,66***±0,04***
Аскорбатзависимое ПОЛ	1	2,42±0,02	0,98**±0,02	2,82***±0,06	2,66***±0,05
	2	3,83±0,04	1,52**±0,03	4,54***±0,04	3,00***±0,04***
	3	5,68±0,05	0,99**±0,02	4,32***±0,05	3,22***±0,03***
НАДФН-зависимое ПОЛ	1	2,78±0,07	1,66**±0,02	2,38***±0,03	2,68***±0,04
	2	3,75±0,06	1,65±0,02	2,70***±0,06	2,53***±0,06**
	3	5,32±0,05	2,02±0,03	2,95***±0,04	2,65***±0,04**

**Примечание.** Исходный уровень ТБК-РП — 0,97 нмоль/мг белка. \* — достоверно ( $p<0,05$ ) к исходному уровню; \*\* — достоверно ( $p<0,05$ ) к контролю; \*\*\* — достоверно ( $p<0,05$ ) к тонаролу; \*\*\*\* — достоверно ( $p<0,05$ ) к 3,6-диметил-5-гидроксиурацилу.

Таблица 2

Влияние различных фармакологических средств на продолжительность жизни ( $M \pm m$ ) и выживаемость крыс, отравленных 1,2-дихлорэтаном

Условия опыта	n	Продолжительность жизни, часы	p	Выжило крыс	
				число особей	%
Контроль — дихлорэтан 1000 мг/кг внутрь	11	9,5±1,5		1	9,1
α-токоферол 200 мг/кг внутривенно через 15–20 мин	10	17,5±1,6	<0,05	6	60
Пиридоксин 100 мг/кг внутривенно через 15–30 мин	10	12,0±2,5		5	50
Глутаминовая кислота 100 мг/кг внутривенно через 15–30 мин	10	12,5±1,4		4	40
Тонарол 50 мг/кг внутривенно через 15–30 мин	10	18,0±1,8	<0,05	4	40
3,6-диметил-5-гидроксиурацил 200 мг/кг внутривенно через 15–30 мин	10	17,3±3,0	<0,05	5	50
1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил 50 мг/кг внутривенно через 15–30 мин	9	15,2±2,4	<0,05	4	44,4
1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил 200 мг/кг внутривенно через 15–30 мин	10	18,0±3,2	<0,05	6	60

тил-5-гидроксиурацила, хотя и уступает эффективности тонарола.

В системе аскорбатзависимого ПОЛ антиоксидантное действие 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила достоверно выше, чем у 3,6-диметил-5-гидроксиурацила через 2 и 3 часа инкубации, хотя через 1 час их ингибирующие эффекты примерно равны.

Если действие исследованных метилпроизводных пиримидинов на неферментативное ПОЛ различается по эффективности, то их влияние на процессы ферментативного ПОЛ является однонаправленным и практически равным.

Известно, что гипоксия — ведущее звено патогенеза любого вида отравления. В этой связи исследована активность метилпроизводных пириидина на моделях острой гемической гипоксии (ОГГ), острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ) и острой гипоксии с гиперкапнией (ОГГК). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил и 3,6-диметил-5-гидроксиурацил при ОГТГ проявляют антигипоксическую активность, сопоставимую с антиоксидантным эффектом этомерзола, уд-

ливая время жизни мышей, соответственно, на 57,3% ( $p<0,001$ ) и 40,8% ( $p<0,001$ ). Эффективность этомерзола на данной модели равна 84% ( $p<0,002$ ). Оба использованных препарата равноэффективны в дозе 50 мг/кг и 200 мг/кг.

На модели острой гипоксии с гиперкапнией (ОГГК) установлено, что при введении 3,6-диметил-5-гидроксиурацила в дозе 50 мг/кг продолжительность жизни мышей в гермообъеме увеличилась на 38,6% ( $p<0,05$ ). Аналогичный показатель при введении 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила равен 56,8% ( $p<0,05$ ). В то же время в дозировке 200 мг/кг оба препарата были неэффективны. Эффект этомерзола в данных условиях опыта равен 89,7% ( $p<0,001$ ).

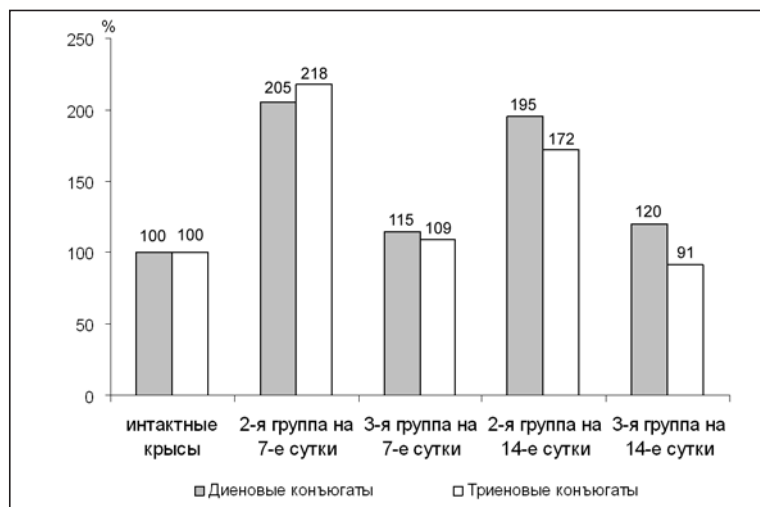
При острой гемической гипоксии (ОГГ) 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил проявляет антигипоксическую активность в дозе 200 мг/кг: продолжительность жизни подопытных мышей в этой серии опытов достоверно выше, чем у контрольных животных. Однако в дозе 50 мг/кг данное соединение антигипоксической активностью не обладает: разница в серии «опыт-контроль» не достоверна. Соединение 3,6-диметил-5-гидрокси-

Таблица 3

**Влияние производных пиримидина на биохимические показатели крови крыс при острой интоксикации 1,2-дихлорэтаном ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показатели	Значения показателей в группах				
	Интактные животные 7-е и 14-е сутки	Дихлорэтан (контроль) 7-е сутки	Дихлорэтан (контроль) 14-е сутки	Дихлорэтан + 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил 7-е сутки	Дихлорэтан + 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил 14-е сутки
АсАТ, моль/ч·л	6,3±0,42	13,5±1,28*	6,5±0,75	8,2±0,08**	—
ЛДГ, моль/ч·л	29,9±1,05	81,2±2,40*	70,5±4,03*	60,5±1,12*	68,8±2,25
ЩФ, моль/ч·л	4,0±0,50	13,2±1,32*	17,0±4,05*	5,2±0,13*	6,4±1,15**
Холестерин, моль/ч·л	1,2±0,14	3,9±0,25*	5,0±0,28*	1,7±0,18**	3,3±0,26**
Триглицериды, моль/ч·л	1,2±0,12	3,0±0,12*	1,0±0,08	1,1±0,12**	2,0±0,420,18**

**Примечание.** \* — достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой «интактные животные»; \*\* — достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой «дихлорэтан».



**Содержание продуктов ПОЛ в печени крыс на 7-е и 14-е сутки острого отравления 1,2-дихлорэтаном.**

урацил в дозе 50 мг/кг и 200 мг/кг не оказало существенного влияния на изучаемый показатель, что свидетельствует об отсутствии у него антигипоксической активности. В то же время референтный препарат этומרзол проявляет защитную эффективность на уровне 65% ( $p < 0,001$ ).

Работы последних лет убедительно свидетельствуют в пользу важной роли интенсификации процессов ПОЛ биологических мембран в патогенезе химических поражений печени [6, 7]. Вместе с тем, связь активации ПОЛ с развитием патологического процесса само по себе не указывает на то — является ли оно причиной или следствием химической патологии. «Доказательством того, что процесс ПОЛ лежит в основе патогенеза, считается благоприятное действие  $\alpha$ -токоферола или других синтетических антиоксидантов...» — подчеркивает Ю. А. Владимиров.

Проведенное исследование подтверждает это положение для случая отравления гепатотоксином-дихлорэтаном. Результаты представлены в табл. 2.

Установлено, что дихлорэтан в дозе 1000 мг/кг вызывает гибель подопытных крыс в группе, что соответствует литературным сведениям об острой токсичности данного яда. Токоферол в указанных условиях опыта защищает

от гибели 60% животных. Метилпроизводные пиримидина обладают неодинаковой эффективностью. Она более выражена у 3,6-диметил-5-гидроксиурацила и 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила в дозе 200 мг/кг, что подтверждается увеличением продолжительности жизни крыс, леченных этими препаратами, а также более высокой, по сравнению с контролем, выживаемостью.

Лечебное действие 3,6-диметил-5-гидроксиурацила и 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила не уступает эффективности  $\alpha$ -токоферола, пиридоксина, тонарола. В то же время пиримидины достоверно увеличивают продолжительность жизни отравленных крыс, а пиридоксин и

глутаминовая кислота не оказывают такого влияния на данный показатель.

Возможно, активация свободнорадикального окисления играет важную роль уже в раннем периоде отравления 1,2-дихлорэтаном.

В серии экспериментов у животных определяли активность индикаторных ферментов цитолитического синдрома — аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) — маркера холестаза, количественное содержание в сыворотке крови холестерина и триглицеридов — маркеров липидного обмена.

Основные итоги эксперимента представлены в табл. 3.

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном сдвиге биохимических показателей крови на 7-е сутки, которые в целом сохраняются до 14-х суток после введения крысам дихлорэтана. Соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил оказывает положительное влияние на исследуемые показатели: у леченых крыс отмечается нормализация активности АлАТ, ЩФ, а также снижение до нормальных величин количества холестерина и триглицеридов.



Соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил обладает выраженным антиоксидантным эффектом. Как видно из диаграммы (см. рисунок), количество диеновых конъюгатов (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) в гомогенате на 7-е сутки снизилось практически до нормальных величин. В то же время, у нелеченых крыс уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в печени сохранялся повышенным и к 14-м суткам превышал норму в 1,9 и 2,2 раза, соответственно. Это свидетельствует о стабилизирующем действии препарата на ПОЛ при остром отравлении печени 1,2-дихлорэтаном.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что исследуемые метилпроизводные пириимидина являются активными ингибиторами свободно-радикального окисления и могут быть сопоставимы по активности с антиоксидантом — тонаролом. Выявлен антагонизм указанных соединений с радикалами двух типов: гидроксильным радикалом  $\cdot\text{OH}$  и радикальными типа  $\text{LO}_2\cdot$ . По современным представлениям имеются всего 2 типа непосредственных «радикалов-убийц» — это гидроксильный радикал  $\cdot\text{OH}$  и один из липидных радикалов —  $\text{L}\cdot$ ;  $\text{LO}\cdot$  или  $\text{LO}_2\cdot$ , а возможно все три. Быстрые цитотоксические эффекты  $\cdot\text{OH}$  связаны с их действием на мембранные липиды. Гидроксильные радикалы способны инициировать реакции ПОЛ, развивающиеся по цепному механизму. В то же время, образование липидных радикалов типа  $\text{L}\cdot$  или  $\text{LO}_2\cdot$  целиком определяется наличием в системе металлов переменной валентности, в первую очередь  $\text{Fe}^{2+}$ .

Полученные данные свидетельствуют о том, что в реализации антиокислительного механизма действия производных пириимидина, имеет значение не только антирадикальная активность, но и условия окисления, а так же их липофильность. На этом фоне выделяется 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил, обладающий практически одинаковой активностью в различных условиях окисления. Отметим, что данные соединения имеют такой коэффициент распределения в системе октанол/вода (константа Ханча), который обеспечивает их способность проникать в полярные и неполярные среды и оптимально взаимодействовать с водорастворимыми и липофильными свободными радикалами без образования радикальных состояний ингибитора, способных эффективно пролонгировать ПОЛ. Константа Ханча у 3,6-диметил-5-гидроксиурацила равна 0,252; у 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила — 1,01 [8]. Аналогичный показатель референтного антиоксиданта тонарола составляет 7,2 и свидетельствует о его высокой липофильности.

В этой связи отметим, что ионол не является оптимальным корректором процессов ПОЛ при некоторых видах химических поражений. Его дей-

ствующие дозы в 1,5–2 раза выше, чем у 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила и 3,6-диметил-5-гидроксиурацила. Кроме того, производные пириимидина имеют меньшую токсичность и соответственно большую широту фармакологического действия [7]. Главный недостаток ионола как и других липидных антиоксидантов состоит в том, что помимо действия на неферментативное ПОЛ, они тормозят липооксигеназный путь окисления арахидоновой кислоты, что приводит к изменениям соотношений между физиологически активными продуктами липо-и циклооксигеназного путей синтеза простагландинов [9]. Известно также, что в результате подавления липооксигеназного пути образования лейкотриенов, фенольные антиоксиданты оказывают цитотоксическое действие, а также угнетают некоторые звенья иммунного ответа [10].

При остром поражении печени 1,2-дихлорэтаном развивались: биохимический синдром цитолиза, холестаза, нарушение липидного обмена и активация реакции ПОЛ. Утрата барьерных свойств мембран может быть следствием ПОЛ непосредственно индуцированного гепатотоксином, либо результатом опосредованного его влияния через гипоксию, возможно, через включение фосфолипазного механизма повреждения биомембран или иным путем с последующим нарушением биоэнергетических процессов в клетке. В этой связи отметим, что 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил обладает антигипоксической активностью. Также как и референтный антигипоксикант этомерзол, он удлиняет время жизни мышей на трех экспериментальных моделях. Уточним, что антигипоксическое действие не является типичным для большинства производных пириимидина.

Соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил оказывало положительное влияние на течение гепатита, что подтверждалось снижением метаболических расстройств и стабилизацией процессов ПОЛ. Эффективность исследованного соединения сопоставима с действием  $\alpha$ -токоферола.

Каждый процесс повреждения клеточных структур встречается с определенной системой защиты, выработанной эволюцией. Это относится и к ПОЛ. Проведенные исследования подтверждают его роль в патогенезе химического поражения печени 1,2-дихлорэтаном. Одновременно они свидетельствуют и о недостаточности собственных систем антиоксидантной защиты и целесообразности применения синтетических антиоксидантов, в данном случае производных пириимидина, для коррекции выявленных нарушений.

Учитывая сложный, многогранный и во многом неспецифический характер нарушений при химических поражениях печени, можно заключить, что для их коррекции необходимы фармакологические средства с широким спектром восста-

новительной активности, воздействующие на базальные клеточные процессы, определяющие резистентность клеток и способность к репарации,

повышающие адаптационные возможности. Этим требованиям отвечает производное пиримидина — 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил.

#### Литература

1. *Бережной Р. В.* Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями. М.; 1977. 208—212.
2. *Кокаровцева М. Г.* Токсические свойства дихлорэтана и его метаболитов. В кн.: Фармакология и токсикология: Республиканский межведомственный сб. Киев; 1980; 4. 107—110.
3. *Гаврилов В. Г., Мешкорудная М. И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело 1982; 3: 33—36.
4. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. М.; 1977. 66—66.
5. *Шляпихин В. Я., Карпунин О. Н., Постников Л. М.* Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. М.: Наука; 1966.
6. *Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А.* Общие механизмы токсического действия. Л.; 1986.
7. *Мышкин В. А., Савлуков А. И., Вакарица А. Ф.* Отсроченный летальный эффект карбофоса и его фармакологическая коррекция. В кн.: Экология и здоровье женщин и детей в республике Башкортостан. Уфа; 1998. 165—166.
8. *Мышкин В. А., Сергеева С. А., Хайбуллина З. Г.* Влияние некоторых производных пиримидина и бензимидазола на перекисное окисление липидов в модельных системах и при экспериментальной интоксикации карбофосом. В кн.: 5 междунар. конф. Биоантиоксидант: тез. докл. М.; 1998. 65.
9. *Fujimoto Y., Tanioka H., Keshi J., Fujita T.* The interaction between lipid peroxidation and prostaglandin synthesis in rabbit kidney medulla slices. *Biochem. J.* 1983; 212: 167—171.
10. *Ball Sh., Weindruch R., Walford K.* Free radicals, aging and degenerative disease. Eds. J. E. Johnson et al. N.Y.; 1986. 427—456.

Поступила 02.05.06