



© С.С. Зыкова, 2014

УДК 547.867

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 6-АРИЛ-4-ГИДРОКСИ-5,6-ДИГИДРО-4Н-1,3-ОКСАЗИНОВ

СВЕТЛАНА СЕРГЕЕВНА ЗЫКОВА, канд. фарм. наук, доцент кафедры зоотехнии ФКОУ ВПО «Пермский институт ФСИН России», Пермь, Россия, тел. 8-909-731-09-74, e-mail: zykova.sv@rambler.ru

Реферат. Цель исследования — поиск соединений среди 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов с антигипоксической активностью. *Материал и методы.* Исследована антигипоксическая активность семи 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов, полученных реакцией 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона с разнообразными основаниями Шиффа. На двух моделях гипоксии — нормобарической с гиперкапнией и гемической — изучена противогипоксическая активность синтезированных соединений. В качестве препарата сравнения использовался современный антиоксидант и антигипоксант «Мексидол». *Результаты и их обсуждение.* Оценку противогипоксического действия проводили по времени увеличения продолжительности жизни мышей в условиях острой гипоксии. Синтезированные соединения показали умеренную и высокую антигипоксантную активность.

Ключевые слова: оксазины, антигипоксическая активность, нормобарическая гипоксия, гемическая гипоксия, мексидол.

ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF 6-ARYL-4-HYDROXY-5,6-DIHYDRO-4H-1,3-OXAZINES

SVETLANA S. ZYKOVA, PhD (Pharm), associate professor of chair zootechnology of the FSEI HPE «Federal Penitentiary Service Institute of Russia», Perm, Russia, tel. 8-909-731-09-74, e-mail: zykova.sv@rambler.ru

Abstract. The purpose of research — find connections among 6-arylsubstituted-benzoiatsetil-4-hydroxy-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazines with antihypoxic activity. *Materials and Methods.* Antihypoxic activity studied seven 6-aryl-substituted-4-benzoiatsetil-4-hydroxy-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine, obtained by reacting 1,6-diaryl-3,4-dihydroxy-2,4-hexadiene-1,6-dione with multiple Schiff bases. On two models of hypoxia — hypercapnia with normobaric and hemic — studied antihypoxic synthesized compounds. As a comparison drug used modern antioxidant and antihypoxant «Meksidol». *Results and discussion.* Assessment antihypoxic actions performed over time to increase life expectancy of mice under conditions of acute hypoxia. The synthesized compounds showed moderate and high antihypoxic activity.

Key words: oxazines, antihypoxic activity, normobaric hypoxia, hemic hypoxia, mexidol.

Введение. Известно, что гетероциклические соединения обладают противомикробной, противовоспалительной, противосудорожной и другими видами биологической активности [1]. Синтез новых гетероциклических систем является одной из актуальных прикладных задач органической химии.

Источником для большого числа биологически активных гетероциклов являются реакции 1,3,4,6-тетракарбонильных систем с различными нуклеофильными агентами [2]. Среди тетракарбониллов особый интерес представляет 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дион, в растворе имеющий смесь таутомерных форм (Iх, Iу, Iз) (рис. 1)

Структура его имеет сходство с природным поликарбониллом — халконом, обладающим широкой биологической активностью [3].

Реакция 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона с арилиденарилaminaми (основаниями Шиффа) в среде протофильных растворителей приводит к 6-арилзамещенным-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинам (рис. 2), которые представляют собой кристаллические вещества, нерас-

творимые в воде, растворимые в бензоле, толуоле, диметилсульфоксиде [4].

Спектральные данные полностью доказали структуру и наличие таутомерных форм 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов.

Целью настоящих исследований явился поиск среди полученных 6-арилзамещенных-1,3-оксазинов соединений с антигипоксической активностью.

Материал и методы. Объектами изучения биологической активности стали семь соединений. В табл. 1 приведены структурные формулы радикалов в составе 6-арилзамещенных 1,3-оксазинов.

Современные исследования доказали, что особая роль в развитии патологических процессов различного генеза принадлежит свободным радикалам (СР) и свободно-радикальному окислению (СРО) [5].

Исследования свободно-радикального окисления доказали, что пул свободных радикалов возникает в состоянии гипоксии и последующей реперфузии, что приводит к дефициту антиоксидантной системы.

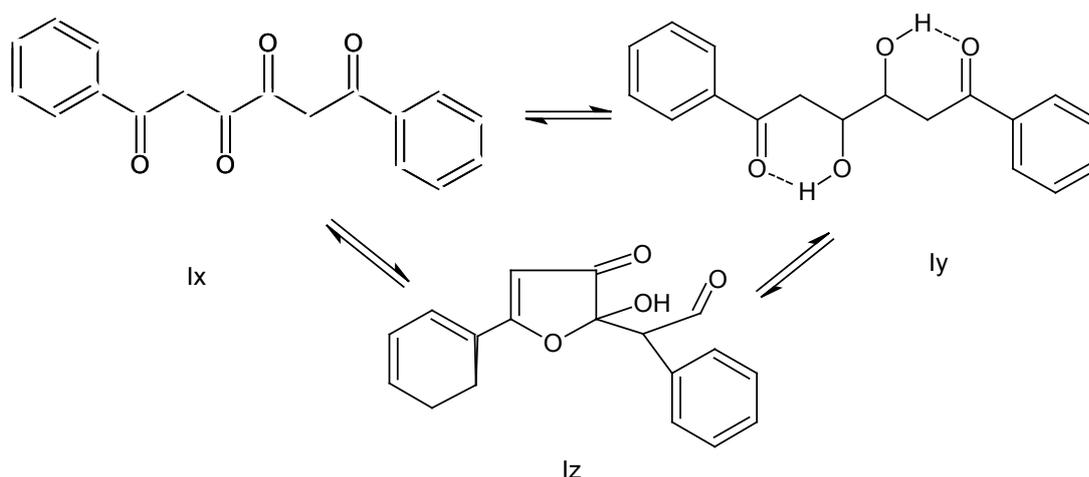


Рис. 1. Схема образования таутомерных форм 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона (Ix, Iy, Iz)

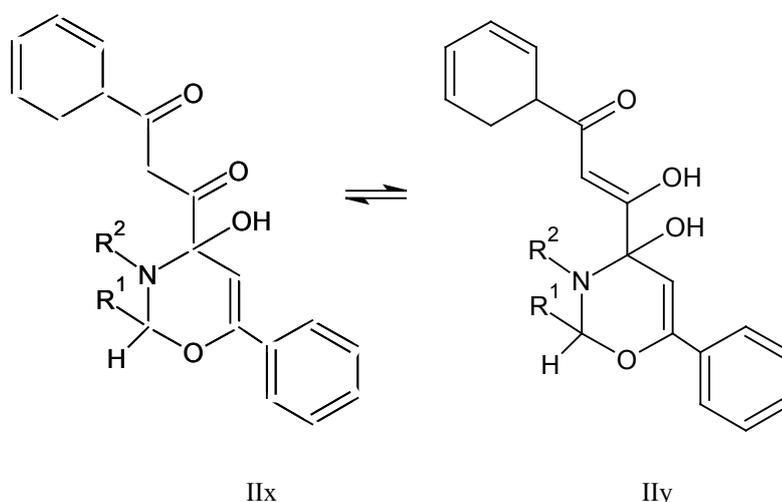


Рис. 2. Общие формулы кетонной (IIx) и енольной (IIy) таутомерных форм 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов

Таблица 1

Структурные формулы радикалов в составе 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов

Соединения	Радикалы	
	R ¹	R ²
IIa	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
IIб	p-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅
IIв	p-CH ₃ C ₆ H ₄	p-CH ₃ C ₆ H ₄
IIг	p-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅
IIд	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	p-NO ₂ C ₆ H ₄
IIе	p-NO ₂ C ₆ H ₄	p-BrC ₆ H ₄
IIж	p-NO ₂ C ₆ H ₄	p-CH ₃ C ₆ H ₄

Одним из значимых механизмов антиоксидантов является их антигипоксическая активность. Значительная часть антиоксидантов повышает устойчивость клеток и тканей к гипоксии, что делает поиск антиоксидантов и антигипоксантов актуальным.

Известным препаратом — антиоксидантом с антигипоксическими активностью является мексидол [6].

Действующим веществом в препарате «Мексидол» (производство «Фармасофт») выступает этилметилгидроксипиридинасукцинат. Мексидол является со-

временным высокоэффективным антиоксидантом и антигипоксантом прямого действия. Он ингибирует свободно-радикальные процессы и перекисное окисление липидов, мембраностабилизирующее действие, повышает содержание полярных фракций липидов, оказывает гиполипидемическое действие, уменьшая уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, снижает соотношение холестерин/фосфолипиды.

Мексидол улучшает энергосинтезирующую функцию митохондрий, тем самым стабилизируя энергообмен клетки и стимулируя прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, повышая уровень восстановленных нуклеотидов (НАДФН) и тем самым усиливает антиоксидантную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов.

Мексидол ингибирует синтез тромбоксанов, лейкотриенов и улучшает реологические свойства крови. Являясь «ловушкой» для свободных радикалов, мексидол способствует повышению активности антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы [6].

Мексидол оказывает выраженное антигипоксическое и противоишемическое действие. Активация сукцинатоксигеназного пути окисления при гипоксии

способствует повышению резистентности клеток к дефициту кислорода и определяет механизм его антигипоксического действия.

Таким образом, механизм действия мексидола определяют, прежде всего, его антиоксидантные и антигипоксикантные свойства.

Терапевтические эффекты мексидола составляют при применении от 10 до 300 мг/кг. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови приблизительно составляет 30 мин.

В настоящее время мексидол широко используют при острых нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговых травмах, эпилепсии, алкогольном абстинентном синдромом, острых интоксикациях нейрорепелтиками и др.

Антигипоксическая активность изучалась на модели гемической, а также на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией [7].

Исследование антигипоксической активности проводили на белых мышах — самцах массой 18—20 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Острую гемическую гипоксию вызывали внутрибрюшинным введением метгемоглобинообразователя нитрита натрия в дозе 100 мг/кг. Исследуемые соединения и эталон сравнения в дозе 100 мг/кг вводили внутрибрюшинно в виде суспензии с изотоническим раствором хлорида натрия за 30 мин до начала эксперимента. В качестве эталона сравнения использовали лекарственный препарат мексидол в дозе 100 мг/кг. Считали время жизни мышей (в минутах). Результаты исследований приведены в *табл. 2*.

Таблица 2

Антигипоксическая активность 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов на модели гемической гипоксии (IIа-ж)

Исследуемые объекты	Время жизни, t, мин	Прирост времени жизни, %
IIа	19,0±0,74*	61,0
IIб	18,3±0,91	55,2
IIв	25,7±1,22*	117,8
IIг	18,7±1,36	58,4
IIд	19,5±1,14*	65,2
IIе	17,3±0,98	46,6
IIж	16,8±0,94	42,3
Мексидол 100 мг/кг	12,7±0,34*	7,6
Контроль (0,9% хлорид натрия)	11,8±0,55	—

*Изменения показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$) относительно контрольной группы.

Исследование антигипоксической активности проводили на модели экзогенной нормобарической гипоксии с последующей гиперкапнией.

Острую экзогенную нормобарическую гипоксию вызывали методом размещения лабораторных животных в банки равного объема и формы с герметично закрывающимися крышками и объемом 200 мл. Отсчет времени проводили с момента герметизации банок.

Результаты и их обсуждение. Механизмы развития гемической и нормобарической гипоксии разные, при этом гипоксические воздействия различного генеза приводят к активации механизмов «глубокого резерва», которые связаны с пулом стволовых клеток [8]. Не менее важным фактором, влияющим на устойчивость клеток к гипоксии, является активация сукцинатде-

гидрогеназного окислительного пути и восстановление активности цитохромоксидазы [9]. Данный механизм характерен для янтарной кислоты и ее солей — сукцинатов. Возможным механизмом, проявляющимся у антигипоксикантов, является мембраностабилизирующее действие, которое связано с антиоксидантным действием синтезированных соединений.

Антигипоксический эффект определялся по продолжительности жизни мышей в эксперименте по сравнению с контролем (*табл. 3*) [7].

Таблица 3

Результаты исследований 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов при нормобарической гипоксии (IIа-ж)

Исследуемые объекты	Время жизни, t, мин	Прирост времени жизни, %
Контроль (0,9% NaCl)	20,3±0,92	—
IIа	20,7±1,10*	1,97
IIб	22,3±0,60	9,85
IIв	20,8±1,41	2,46
IIг	30,6±4,64*	50,73
IIд	25,7±1,98*	16,76
IIе	23,5±0,75	15,70
IIж	22,7±1,14*	11,82
Мексидол 100 мг/кг	21,5±0,49	5,93

*Показатели статистически значимы ($p \leq 0,05$) относительно контроля.

В результате исследований на моделях гемической и нормобарической гипоксии было отмечено значительное увеличение времени жизни. На модели гемической гипоксии наиболее активным является соединение IIв. Увеличение продолжительности жизни мышей в условиях гемической гипоксии составило 117,8% по отношению к контролю. Наиболее активным на модели нормобарической гипоксии явилось соединение IIг. Увеличение времени жизни составило 50,73%.

Заключение. В присутствии синтезированных 6-арилзамещенных-1,3-оксазинов значительно увеличивается время жизни мышей на моделях гемической и нормобарической гипоксии и превышает данный показатель у препарата сравнения.

В модели гемической гипоксии соединение IIв увеличивало время жизни мышей на 117,8%. Исследования антигипоксической активности на модели нормобарической гипоксии показали, что наиболее эффективным было соединение IIг, которое увеличивало продолжительность жизни мышей на 50,73%.

Исследования показали, что среди 6-арилзамещенных-4-бензоилацетил-4-гидрокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазинов поиск соединений с антигипоксической активностью является актуальным и перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пидэмский, Е.Л. Скрининг и изучение механизма действия флоголитиков, нейротропных и противомикробных средств / Е.Л. Пидэмский, Р.Р. Махмудов. — Пермь: Перм. ун-т, 2008. — 116 с.
2. Ширинкина, С.С. Взаимодействие 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с арилиденарилaminaми / С.С. Ширинкина, Н.М. Игидов, В.О. Козьминых / Материалы Юбилейной межвуз. науч.-практ. конф. проф.-преп. состава, посвящая 275-летию города Перми и 80-летию форм. образования на Урале. — Пермь, 1998. — С.62—63.

3. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 1. — С.2—7.
 4. Miranda, C.L. Cytotoxic and antiproliferative effects of prenylatchalcones in human cancer cell lines and in cultured rat hepatocytes / C.L. Miranda, J.F. Stevens, A. Helmrich // Food Chem.Toxicol. — 1999. — № 37 (9). — P.271—285.
 5. Мексидол: рекомендации по применению. — М., 2005. — 20 с.
 6. Чеснокова, Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалин, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания (мед. науки). — 2006. — № 7. — С.37—41.
 7. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. — М., 2000. — 155 с.
 8. Зюзьков, Г.Н. Роль стволовых клеток в адаптации к гипоксии и механизмы нейропротективного действия гранулоцитарного колониестимулирующего фактора / Г.Н. Зюзьков, Н.И. Суслов, А.М. Дыгай [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2005. — № 4. — С.202—208.
 9. Маевский, Е.И. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий / Е.И. Маевский. — Пущино: ИТЭБФ РАН, 2001. — 155 с.
- REFERENCES**
1. Pidemskii, E.L. Skringing i izuchenie mehanizma deistviya flogolitikov, neirotropnyh i protivomikrobnnyh sredstv / E.L. Pidemskii, R.R. Mahmudov. — Perm': Perm. un-t, 2008. — 116 s.
 2. Shirinkina, S.S. Vzaimodeistvie 1,3,4,6-tetrakarbonil'nyh soedinenii s arilidenarilaminami / S.S. Shirinkina, N.M. Igidov, V.O. Koz'minyh / Materialy YUbileinoi mezhvuz. nauch.-prakt. konf. prof.-prep. sostava, posvyasch. 275-letiyu goroda Permi i 80-letiyu farm. obrazovaniya na Urale. — Perm', 1998. — S.62—63.
 3. Kulinskii, V.I. Aktivnye formy kisloroda i oksidativnaya modifikaciya makromolekul: pol'za, vred i zaschita / V.I. Kulinskii // Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal. — 1999. — № 1. — S.2—7.
 4. Miranda, C.L. Cytotoxic and antiproliferative effects of prenylatchalcones in human cancer cell lines and in cultured rat hepatocytes / C.L. Miranda, J.F. Stevens, A. Helmrich // Food Chem.Toxicol. — 1999. — № 37 (9). — P.271—285.
 5. Meksidol: rekomendacii po primeneniiyu. — M., 2005. — 20 s.
 6. Chesnokova, N.P. Obschaya harakteristika istochnikov obrazovaniya svobodnyh radikalov i antioksidantnyh sistem / N.P. Chesnokova, E.V. Ponukalin, M.N. Bizenkova // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya (med. nauki). — 2006. — № 7. — S.37—41.
 7. Habriev, R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veschestv / R.U. Habriev. — M., 2000. — 155 s.
 8. Zyuz'kov, G.N. Rol' stvolovykh kletok v adaptacii k gipoksii i mehanizmy neiroprotektivnogo deistviya granulocitarnogo koloniestimuliruyushego faktora / G.N. Zyuz'kov, N.I. Suslov, A.M. Dygai [i dr.] // Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. — 2005. — № 4. — S.202—208.
 9. Maevskii, E.I. Korrekciya metabolicheskogo acidoza putem podderzhaniya funkcii mitohondrii / E.I. Maevskii. — Puschino: ITEBF RAN, 2001. — 155 s.