

## ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ N-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРО-4-ОКСОПИРИМИДИНА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

*И. Н. Тюренков, Е. В. Петрова, Э. Т. Оганесян\*, И. П. Кодониди\*, Е. Н. Жогло\**

*Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ,  
Пятигорская государственная фармацевтическая академия\**

Соединение 2,6-диметил-5-фенил-1-пара-толил-1Н-пиримидин-4-он гидрохлорид уменьшает летальность крыс и падение мозгового кровотока до критического уровня после двусторонней перевязки сонных артерий и способствует восстановлению кровотока в реперфузионный период без явлений гипер- и гипоперфузии.

*Ключевые слова:* N-арилзамещенные производные 1,4-дигидро-4-оксо-пиримидина, мозговой кровоток, окклюзия сонных артерий.

## CEREBROPROTECTIVE EFFECT OF N-ARYL-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1,4-DIHYDRO-4-OXOPYRIMIDINE AND THEIR INFLUENCE ON CEREBRAL BLOOD FLOW

*I. N. Tyurenkov, E. V. Petrova, E. T. Oganesyanyan, I. P. Kodonidi, E. N. Ghoglo*

Compound 2,6-dimethyl-5-phenil-1-para-tolyl-1H-pyrimidin-4-on hydrochloride reduces mortality in rats as well a drop in cerebral blood flow after occlusion of carotid arteries and contributes to restoration of circulation without hypo- or hyperperfusion.

*Key words:* N-aryl-substituted derivatives of 1,4-dihydro-4-oxopyrimidine, cerebral blood flow, occlusion of carotid arteries

В ряде работ показано, что соединения, содержащие в своем составе пиримидиновый цикл, могут влиять на микроциркуляцию мозга. Установлено, что 4-амино-производные пиримидина стимулируют растворимую гуанилатциклазу и, вследствие этого, вызывают вазодилатацию церебральных сосудов [5]. В ответ на внутривенное введение дипиридамола, содержащего в структуре пиримидиновый цикл, наблюдается снижение скорости мозгового кровотока (МК). Среди производных пиримидина найдены соединения, проявляющие свойства позитивных модуляторов активности ГАМК-рецепторов [9], что, с одной стороны, может приводить к улучшению кровоснабжения ишемизированной зоны мозга, с другой — к восстановлению нарушенного баланса между возбуждающими и тормозными системами [7]. При этом соединения *in vivo* проявляют высокую нейропротекторную активность на моделях окклюзии среднемозговой и общих сонных артерий [8]. Представленные данные свидетельствуют о перспективности поиска среди производных 1,4-дигидро-4-оксо-пиримидина веществ, влияющих на МК.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния новых производных пиримидина на выживаемость животных в условиях двусторонней перевязки сонных артерий и на МК до и после кратковременной ишемии головного мозга (ГМ).

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы 5 соединений (формулы представлены на рис. 1), синтезированных на кафедре органической химии Пятигорской фармацевтической академии под руководством д. ф. н., проф. Э. Т. Оганесяна.

В первой серии было изучено влияние соединений на выживаемость крыс при перманентной двусторонней окклюзии общих сонных артерий [1]. Для исследования было сформировано 6 групп: 1 — (контроль) — ишемия + физиологический раствор, 2 — ишемия + соединение I, 3 — ишемия + соединение II, 4 — ишемия + соединение III, 5 — ишемия + соединение IV, 6 — ишемия + соединение V. Наркотизированным животным (хлоралгидрат 400 мг/кг) проводился разрез мягких тканей по срединной линии шеи, последовательно выделялись правая и левая общие сонные артерии. Под каждую артерию подводили лигатуру и перевязывали. После этого рана послойно ушивалась.

Оперативные вмешательства проводились в течение 4—7 минут после наступления наркоза. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозах, составляющих 1/10 от их молекулярной массы, через 30 минут после проведенной операции, затем ежедневно в течение последующих 7 суток. Выживаемость животных регистрировалась через 24 часа и далее на 3, 5 и 7-е сутки после операции. Во второй серии изучено влияние веществ на уровень локального МК наркотизированных животных (хлоралгидрат 400 мг/кг) в условиях транзиторной ишемии, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий длительностью 15 минут с одновременным снижением артериального давления (АД) до уровня 40 мм рт. ст. [3]. Наркотизированным животным выделяли общие сонные артерии, катетеризовали бедренную вену. Регистрация церебрального кровотока осуществлялась в проекции среднемозговой артерии через трепанационное отверстие с использованием доплерографа «Минимакс-Допплер». Соединения вводили внутривенно однократно в дозах, составляю-

Соединение I 2,6-диметил-5-фенил-1-пара-толил-1Н-пиримидин-4-он гидрохлорид	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> =		Соединение III 1-бензил-2,6-диметил-5-фенил-1-пиримидин-4-она гидрохлорид	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> =
Соединение II 2,6-диэтил-5-фенил-1-орто-толил-1Н-пиримидин-4-он гидрохлорид	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> R <sub>3</sub> =		Соединение IV 3-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Р-пиримидин-1-ил) бензойной кислоты гидрохлорид	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> =
Соединение V 2,6-диметил-5-фенил-1-орто-толил-1Н-пиримидин-4-он гидрохлорид	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> =			R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> =

Рис. 1. Структурные формулы соединений, изученных в работе

ших 1/10 от их молекулярной массы. Контрольной группе вводили физиологический раствор NaCl в эквивалентном объеме. В течение 30 минут от момента введения соединений регистрировали динамику МК в проекции среднемозговой артерии. После этого путем наложения окклюдеров на общие сонные артерии и снижения АД до уровня 40 мм рт. ст. путем геморагии [3] моделировали глобальную ишемию, длительностью 15 минут. Выбранный ишемический интервал обусловлен тем, что область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока становится поврежденной через 6—8 минут после начала окклюзионного периода с развитием аноксической деполяризации мембран и апоптоза клеток [4]. Через 15 минут окклюдеры снимали, контролируя возобновление МК, и регистрировали его динамику во время реперфузии на протяжении 30 минут, в течение которых можно в полной мере наблюдать выраженность стадий гипер- и гипогемоперфузии головного мозга. Статисти-

ческую обработку данных проводили с использованием программы «Biostat 2008» с предварительной проверкой на нормальность распределения. Учитывая отсутствие нормального распределения данных, для дальнейшей обработки использовали непараметрический критерий U-Манна-Уитни, критерий Крускалла-Уоллиса, критерий  $\chi^2$ . При уровне достоверности  $p \leq 0,05$  различия между данными принимали как статистически значимые.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении выживаемости животных в контрольной группе после двусторонней перевязки общих сонных артерий отмечалась гибель 69 % животных (табл. 1).

Наибольшая гибель в контрольной группе наблюдалась в течение первых 24 часов. Наименьшая гибель наблюдалась в группах животных, которым вводились соединения I и II. В этих группах в первые

Таблица 1

#### Влияние изучаемых животных на выживаемость животных при необратимой окклюзии общих сонных артерий

Группа	Количество животных, погибших после операции								Общее количество погибших животных		Выжившие животные, %
	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки		7-е сутки				
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
Ишемия + физраствор	7/16	43,75	1/9	11,11	0/8	0	3/8	37,5	11/16	68,75	31,25
Ишемия + соединение I	1/9*	11,11	1/8	12,5	0/7	0	1/7*	14	3/9*	33,33	66,67*
Ишемия + соединение II	0/7*	0	1/7	14	1/6	17	1/5	20	3/7*	42,86	57
Ишемия + соединение III	3/10*	30	0/7*	0	2/7	28,57	0/5*	0	5/10	50	50,00
Ишемия + соединение IV	3/7	42,86	1/4	25	1/3	33,33	0/2	0	5/7	71,4	28,6
Ишемия + соединение V	4/10	40	1/6	16,67	1/5	20	0/4	0	6/10	60,00	40,00

Примечание. n — количество погибших животных, N — количество животных в группе.

\*  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с ишемизированной контрольной группой животных (критерий  $\chi^2$ ).

сутки погибло наименьшее количество животных в сравнении с контрольной и другими группами. Очевидно, что такое действие может иметь важное прогностическое значение, так как в этот период прово-

димые терапевтические мероприятия могут улучшить последующий прогноз.

Исходный уровень локального МК у животных всех групп отличался незначительно (табл. 2).

Таблица 2

Влияние исследуемых соединений на уровень МК

Группа (вводимое соединение)	Исходный уровень мозгового кровотока, у. е.	Изменение кровотока после введения соединений, у. е. (%)			
		5 минут	10 минут	20 минут	30 минут
Физраствор	23,55 ± 0,33	21,82 ± 0,23 (-7,35)	22,97 ± 0,11 (-2,46)	23,43 ± 0,18 (-0,51)	21,36 ± 0,18 (-9,3)
Соединение I	19,73 ± 2,28	22,74 ± 0,28 (15,25*)	20,67 ± 0,22 (4,7)	24,12 ± 0,3 (22,3*)	22,05 ± 0,23 (11,7*)
Соединение II	20,24 ± 2,03	18,09 ± 0,31 (-10,62)	24,00 ± 0,23 (18,57)	19,73 ± 0,21 (-2,5)	18,09 ± 0,07 (-10,6)
Соединение III	23,42 ± 2,00	20,67 ± 0,33 (-11,74)	23,43 ± 0,38 (0)	21,36 ± 0,2 (-8,8)	22,74 ± 0,34 (-2,9)
соединение IV	21,70 ± 1,5	19,29 ± 0,08 (-11,1)	19,81 ± 0,14 (-8,7)	19,81 ± 0,14 (-8,7)	22,05 ± 0,18 (1,61)
Соединение V	20,67 ± 0,77	16,08 ± 0,14 (-22,2)	16,51 ± 0,19 (-20,1)	19,29 ± 0,25 (-6,68)	18,61 ± 0,21 (-9,97)

\* Данные статистически достоверны по отношению к контрольной группе животных ( $p \leq 0,05$ ; критерий У-Манна-Уитни).

После однократного введения только соединение I увеличивало МК на протяжении всего регистрируемого периода. Оно же статистически достоверно повышало выживаемость животных после двусторонней перевязки общих сонных артерий. Другие исследуемые вещества статистически значимых изменений МК не вызывали. Увеличение кровоснабжения ГМ может рассматриваться как один из механизмов превентивного нейропротекторного действия, который приводит к улучшению доставки кислорода и глюкозы к головному мозгу и повышению выживаемости в условиях его ишемии [10]. После кратковременной 15-минутной окклюзии сонных артерий с регулируемой гипотонией до 40 мм рт. ст. уже на 5-й минуте наблюдалось глубокое (на 45—60 %) падение локального МК у всех животных (рис. 2).

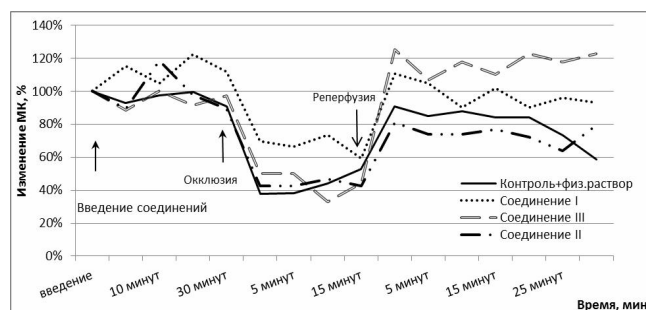


Рис. 2. Изменение церебрального кровотока в исследуемых группах

Падение мозгового кровотока до 45 % от исходного и ниже является критическим для сохранности функциональных и метаболических резервов головного мозга [4, 6]. Падение МК на большую величину при переходя-

щей окклюзии магистральных сосудов предопределяет чувствительность животных к ишемическому повреждению при двусторонней окклюзии сонных артерий [2]. Среди исследуемых веществ только у крыс, которым вводили соединение I, МК снижался на 34—40 %, то есть не отмечалось падения МК до критического уровня. После снятия окклюдеров у крыс контрольной группы наблюдается двухфазное изменение МК: первоначальная гиперфузия сменяется гипоперфузией. Стадия гиперперфузии, согласно литературным данным, сопровождается высвобождением из ишемизированной ткани вазоактивных, провоспалительных метаболитов, активацией перекисного окисления липидов, изменением нейрогенных вазодилаторных реакций [4], изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера и повышенным риском геморагии. При последующем наблюдении отмечалось падение МК до уровня ниже исходного у крыс контрольной группы, что свидетельствует о развитии феномена «no-reflow» — невозможности восстановления кровотока. Падение кровотока ниже доишемического периода является результатом отсроченных метаболических изменений, сопровождается повышением вязкости крови, нарушением микроциркуляции [4]. У крыс, которым до ишемии болюсно ввели соединения II, было отмечено неполное восстановление МК, который сохранялся практически на одном уровне в течение последующего периода наблюдения. На фоне соединения III наблюдалось повышение церебрального кровотока до уровня, превышающего доишемическое значение, с первой минуты после снятия окклюдеров без последующего падения. У животных, которым вводилось соединение I, в реперфузионный период регистрировалось повышение церебрального кровотока до исходного уровня без выраженной гиперперфузии и гипоперфузии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди исследуемых N-арилзамещенных производных 1,4-дигидро-4-оксопиримидина соединение I предупреждает летальность животных при одномоментной двусторонней перевязке общих сонных артерий.

2. Соединение I при однократном болюсном введении достоверно увеличивало МК, а при окклюзии общих сонных артерий и снижении АД до 40 мм рт. ст. предупреждало критическое падение МК.

3. В период реперфузии у животных, получавших до окклюзии сонных артерий соединение I, МК восстанавливался практически полностью в течение первых 10 минут без выраженной гиперперфузии и без гипоперфузии в последующий период.

4. Очевидно, такие изменения МК на фоне введения соединения I в условиях нормы, а также в период кратковременной окклюзии сонных артерий и в постшемическом периоде могут лежать в основе его церебропротекторного действия при двусторонней необратимой перевязке сонных артерий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волотова Е. В., Куркин Д. В., Тюренков И. Н. и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2011. — Т. 38, № 2. — С. 72—75.

2. Ганнушкина И. В., Коплик Е. В., Конорова И. Л. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 137, № 2. — С. 145—148.

3. Гнездилова А. В., Лебедева М. А., Ганьшина Т. С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — Т. 74, № 6. — С. 20—23.

4. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

5. Faraci F. M., Sobey C. G. // Brain Res. — 1999. — Vol. 821, № 2. — P. 368—373.

6. Kitagawa K., Matsumoto M., Yang G., et al. // J Cereb Blood Flow Metab. — 1998. — Vol. 18, № 5. — P. 570—579.

7. Obrenovitch T. P. // Physiol. Rev. — 2008. — Vol. 88, № 1. — P. 211—247.

8. Palmer R. A., Potter B. S., Leach M. J., et al. // Journal of Chemical Crystallography. — 2007. — Vol. 37, № 11. — P. 771—777.

9. Slattery D. A., Markou A., Froestl W., et al. // Neuropsychopharmacology. — 2005. — Vol. 30, № 11. — P. 2065—2072.

10. Sutherland B.A., Papadakis M., Chen R.-L., et al. // J. Physiol. — 2011. — Vol. 589, № 17. — P. 4105—4114.

## Контактная информация

Петрова Евгения Викторовна — аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, e-mail: Ali-as@yandex.ru

УДК 547.745+615.212

## ПОИСК ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ, СРЕДИ 5-АРИЛ-4-АРОИЛ-3-АРИЛАМИНО-1-(2,2-ДИМЕТОКСИЭТИЛ)-3-ПИРРОЛ-2-ОНОВ

Е. Б. Левандовская, В. Н. Вычегжанина, В. Л. Гейн, Б. Я. Сыропятов

Пермская государственная фармацевтическая академия

Реакцией 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пиррол-2-онов с ароматическими аминами синтезированы соответствующие ариламинопроизводные. Изучена их анальгетическая активность, выявлены некоторые закономерности ее проявления, исходя из характера заместителей в 4-м и 5-м положениях гетероцикла.

**Ключевые слова:** 5-арил-4-ароил-3-ариламино-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пиррол-2-оны, ароматические амины, анальгетическая активность.

## SEARCH FOR COMPOUNDS WITH ANALGETIC ACTIVITY AMONG 5-ARYL-4-AROYL-3-ARYLAMINO-1-(2,2-DIMETHOXYETHYL)-3-PYRROL-2-ONES

Е. B. Levandovskaya, V. N. Vichegjanina, V. L. Gein, B. Ya. Syropyatov

Interaction of 5-aryl-4-aroyl-3-hydroxy-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-pyrrol-2-ones with aromatic amines leads to formation of 3-arylaminoderivatives. The analgetic activity of compounds is investigated. The relationship between chemical structure of 5-aryl-4-aroyl-3-aryl-amino-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-pyrrol-2-ones and analgetic activity was studied.

**Key words:** 5-aryl-4-aroyl-3-aryl-amino-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-pyrrol-2-ones, aromatic amines, analgetic activity.

Тетрагидропиррол-2,3-дионы имеют структурное сходство с известными лекарственными препаратами, такими как метамизол натрия, фенилбутазон и др. [3], и, следовательно, существует вероятность проявления у них противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активностей.

Ранее среди изученных 1-алкоксиалкил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов были обнаружены соединения, оказывающие выраженное анальгетическое действие [2].

Метамизол натрия, являясь производным пиразолона, близок по структуре к пирролдионам, что и обус-