

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА С ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТОЙ В УСЛОВИЯХ ГИСТОТОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Ю.Д. Болотина\*, В.Ц. Болотова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Минздрава России  
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

Проведено изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии. Установлено, что исследуемое соединение в дозировке 25 мг/кг достоверно увеличивает продолжительность жизни животных в 2 раза по сравнению с контрольной группой, в 1,3 раза по сравнению с этилтиобензимидазолом гидрохлоридом и в 1,2 раза по сравнению с этилметилгидроксиперидином сукцинатом.

**Ключевые слова:** этилтиобензимидазола фумарат, дикарбоновая кислота, гистотоксическая гипоксия  
**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Болотина Ю.Д., Болотова В.Ц. Изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии. *Биомедицина*. 2020;16(3):102–105. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-102-105>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## STUDY OF THE ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF A NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE WITH DICARBOXYLIC ACID UNDER HISTOTOXIC HYPOXIA

Yuliya D. Bolotina\*, Vera Ts. Bolotova

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14

The antihypoxic activity of a new benzimidazole derivative with dicarboxylic acid under histotoxic hypoxia was studied. It was established that the studied pharmacological agent at a dose of 25 mg/kg increases the life expectancy of animals by 2 times compared with the control group, 1.3 times compared to ethylthiobenzimidazole hydrochloride and 1.2 times compared to ethylmethylhydroxyperidine succinate.

**Keywords:** ethylthiobenzimidazole fumarate, dicarboxylic acid, histotoxic hypoxia

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Bolotina Yu.D., Bolotova V.Ts. Study of the Antihypoxic Activity of a New Benzimidazole Derivative with Dicarboxylic Acid under Histotoxic Hypoxia. *Journal Biomed.* 2020;16(3):102–105. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-102-105>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Одной из форм кислородной недостаточности является гистотоксическая (тканевая) гипоксия, которая может быть следствием отравления цианидами, тяжелыми металлами, барбитуратами, а также ишемии, как в случае инсульта или воспаления. Тканевая гипоксия характеризуется неспособностью клеток утилизировать кислород, в результате чего происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования. Усиление окислительных процессов приводит к развитию «окислительного стресса», являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран, затрагивающим как билипидный слой, так и белки мембраны, в т. ч. ферменты дыхательной цепи митохондрий [1]. Таким образом, для коррекции гипоксии целесообразно использовать соединения с мембранопротекторной, антиоксидантной и антигипоксантами.

На сегодняшний день использование лекарственных средств — производных субстратов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) является приоритетным направлением современной медицины. Интермедиаты ЦТК обладают метаболическим действием, участвуют в регуляции энергетического и пластического обмена (увеличение образования макроэргов, расширение их резервного пула, предупреждение возникновения дистрофических процессов в клетке), защищают клетки от перекисного и свободно-радикального окисления [6].

В ряде экспериментальных исследований было показано, что в условиях тяжелой гипоксии происходит обращение ЦТК, малат превращается в фумарат, который восстанавливается в сукцинат, что является триггером, который в зависимости от уровня кислорода регулирует течение последних реакций ЦТК как в прямом, так и в обратном направлениях. Восстановление фумарата сопровождается выработкой АТФ, нейтрализуются недоокисленные продукты обмена, и поэтому реакция обращения

фумарата в сукцинат способна поддерживать окислительное фосфорилирование даже при полном отсутствии кислорода [3]. При уменьшении тяжести гипоксии направление терминальных реакций ЦТК меняется на обычное, при этом накопившийся сукцинат активно окисляется в качестве эффективного источника энергии [5]. Следовательно, в условиях гипоксии обратные превращения фумарата способны поддерживать как аэробные, так и анаэробные системы синтеза АТФ, повышая тем самым жизнеспособность клеток [4].

Таким образом, использование лекарственных средств на основе фумаровой кислоты может быть эффективным для коррекции гипоксических состояний.

**Целью** данного исследования стало изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии.

## Материалы и методы

Исследования проводились на 28-ми беспородных мышах-самцах массой 22–24 г в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде.

Животные были рандомизированы на 4 группы, в каждой группе по 7 мышей. Все вещества вводили внутрижелудочно с помощью зонда за 30 мин до исследования. Первая группа (контрольная) получала физ. р-р в эквивалентном количестве, вторая группа получала референсный препарат, обладающий антигипоксическим

действием — этилметилгидроксиперидина сукцинат (Мексидол®, ООО «НПК «Фармасофт», Россия) в дозе 25 мг/кг, третья группа получала синтетический адаптоген — этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭТБИГХ) в дозе 25 мг/кг, четвертая группа получала исследуемое соединение — этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ), синтезированный на кафедре органической химии СПХФУ, в дозе 25 мг/кг.

Моделирование острой гистотоксической гипоксии осуществляли путем внутривенного введения мышам 0,4% водного р-ра натрия нитропруссид (20 мг/кг) [2]. После введения ингибитора тканевого дыхания регистрировали продолжительность жизни мышей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0, непараметрического критерия Манна — Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде: средняя арифметическая ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

## Результаты исследований

Установлено, что используемые соединения оказывали различное влияние на продолжительность жизни мышей при острой гистотоксической гипоксии,

вызванной введением натрия нитропруссид (табл.). Во время исследования во всех опытных группах наблюдалось достоверное увеличение продолжительности жизни животных по сравнению с контрольной группой. При введении мексидола в дозе 25 мг/кг этот показатель был выше в 1,7 раза, при введении ЭТБИГХ (доза 25 мг/кг) — в 1,57 раза, а при введении ЭТБИФ (25 мг/кг) — в 2 раза.

Наибольшей антигипоксической активностью обладало изучаемое соединение — этилтиобензимидазола фумарат, при применении которого продолжительность жизни мышей достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась в 1,2 раза по сравнению с животными группы мексидола и в 1,3 раза по сравнению с животными группы ЭТБИГХ.

## Выводы

1. Исследуемое соединение — этилтиобензимидазола фумарат в дозе 25 мг/кг обладает антигипоксической активностью, увеличивая продолжительность жизни животных в условиях гистотоксической гипоксии.

2. Выраженность антигипоксического эффекта нового производного бензимидазола в дозе 25 мг/кг превышает таковую этилтиобензимидазола гидрохлорида (доза 25 мг/кг) и этилметилгидроксиперидина сукцината (доза 25 мг/кг).

**Таблица.** Влияние исследуемых соединений на продолжительность жизни животных при острой гистотоксической гипоксии

**Table.** Effect of the tested compounds on the life expectancy of animals in acute histotoxic hypoxia

№ п/п	Группа, доза	Продолжительность жизни, сек	% от контрольной группы
1	Контрольная	977 $\pm$ 36	
2	Мексидол, 25 мг/кг	1663 $\pm$ 61 <sup>1</sup>	170
3	ЭТБИГХ, 25 мг/кг	1539 $\pm$ 40 <sup>1</sup>	157
4	ЭТБИФ, 25 мг/кг	1948 $\pm$ 51 <sup>1,2,3</sup>	200

**Примечание:** <sup>1</sup> — достоверные отличия относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — достоверные отличия относительно ЭТБИГХ ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> — достоверные отличия относительно мексидола ( $p < 0,05$ ).

**Note:** <sup>1</sup> — significant differences relative to the control group ( $p < 0.05$ ); <sup>2</sup> — significant differences relative to ethylthio-benzimidazole fumarate ( $p < 0.05$ ); <sup>3</sup> — significant differences relative to Mexidol ( $p < 0.05$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Грдин Л.А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. *Медицина*. 2016;4(3):45–68. [Gridin L.A. Sovremennye predstavleniye o fiziologicheskikh i lechebno-profilakticheskikh effektakh dejstviya gipoksii i giperkapnii [Modern understanding of the physiological and therapeutic and prophylactic effects of actions hypoxia and hypercapnia]. *Medicina*. 2016;4(3):45–68. (In Russian)].
2. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: Метод. реком. ФМБА России МР.21.44-2017. М., 2017. С. 50–52. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., et al. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv* [Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of drugs]: Metod. rekom. FMBA Rossii MR.21.44-2017 [Methodical recommendations of FMBA of Russia MR.21.44.2017]. Moscow, 2017. P. 50–52. (In Russian)].
3. Маевский Е.И., Гришина Е.В. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов. *Биомедицинский журнал*. 2017;18:9–25. [Maevskij E.I., Grishina E.V. Biohimicheskie osnovy mekhanizma dejstviya fumarat-soderzhashchih preparatov [Biochemical basis of the mechanism of action of fumarate-containing drugs]. *Biomeditsinskij zhurnal*. 2017;18:59–80. (In Russian)].
4. Селиванов Е.А. и др. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2012;1. [Selivanov E.A., et al. Fumaratsoderzhashchie infuzionnye rastvory kak sredstvo vybora pri okazanii neotlozhnoj medicinskoj pomoshchi [Fumaratecontaining infusions solutions as a tool of choice for emergency medical care]. *Medicina ekstremal'nyh situacij*. 2012;1. (In Russian)].
5. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А., Алексеева Н.Н., Селиванова Е.А. Лекарственное средство антигипоксического действия: пат. РФ № 2189813. Опубл. 27.09.2002. [Slepneva L.V., Hmylova G.A., Alekseeva N.N., Selivanova E.A. *Lekarstvennoe sredstvo antigipoksicheskogo dejstviya* [Antihypoxic drug]: patent RF No. 2189813. Published 27.09.2002. (In Russian)].
6. Шахмарданова С.А. и др. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;3:16–30. [Shahmardanova S.A., et al. Preparaty yantarnoj i fumarovoj kislot kak sredstva profilaktiki i terapii razlichnykh zabolevanij [Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of various diseases]. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2016;3:16–30. (In Russian)].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Болотина Юлия Дмитриевна\***, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [bolotina.yuliya@pharminnotech.com](mailto:bolotina.yuliya@pharminnotech.com)

**Болотова Вера Цезаревна**, к.фарм.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
e-mail: [vera.bolotova@pharminnotech.com](mailto:vera.bolotova@pharminnotech.com)

**Yuliya D. Bolotina\***, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [bolotina.yuliya@pharminnotech.com](mailto:bolotina.yuliya@pharminnotech.com)

**Vera Ts. Bolotova**, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [vera.bolotova@pharminnotech.com](mailto:vera.bolotova@pharminnotech.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author