



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Новые пиримидины — стимуляторы регенерации

Ю.С. Макляков, Е.В. Иванова, С.А. Овчар, А.Л. Батурин

*ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва*

В статье отражены данные о регенераторной активности нового синтетического производного пиримидина под кодом ВМ-7. Показано, что данное соединение ускоряет сроки заживления термических и химических ожогов у крыс, превосходя стандартный препарат метилурацил в 1,6 раза. Отмечено, что в опытной и контрольной группах и в группе сравнения не формировались грубые рубцовые изменения, что, вероятно, связано с высокой регенерационной способностью крыс за счет наличия высокопотентного клона стволовых эпителиальных клеток в области волосяных фолликулов.

Ключевые слова: пиримидины, регенераторная активность, ожоги.

Введение

Известно, что производные пиримидина входят в структуру нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и участвуют в синтезе белков [14, 15]. При ожоговых повреждениях в коже и нижележащих тканях происходит разрушение белков клеток. В основе процесса регенерации тканей всегда лежит новообразование белковых структур. Поэтому любой препарат, прямо или косвенно влияющий на этот процесс, относится к группе стимуляторов репаративной (восстановительной) регенерации тканей [10].

Еще в 60–70-е годы прошлого столетия Н.В. Лазарев, Т.В. Богданова, М.Л. Гершанович и ряд других ученых доказали наличие у производных пиримидина стимулировать репаративную регенерацию кожи у животных и людей при ожогах, трофических язвах, пролежнях, длительно незаживающих ранах [2, 4, 5, 10], результатом чего стал синтез, производство и широкое применение в клинической практике метилурацила [1–5, 10, 11]. В 1964 году В.С. Резником и Н.Г. Пашкуровым в институте органической и физической химии им. А.Е. Ар-

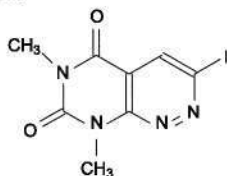
бузова Казанского научного центра РАН был синтезирован препарат под названием «Ксимедон». По химической структуре он является дериватом пиримидина и превосходит аналогичные препараты по эффективности регенераторного, противовоспалительного, иммуномодулирующего и ранозаживляющего действия [7, 12]. В 2000 г. группа ученых из Уральского научного центра Российской академии наук и Башкирского государственного медицинского университета синтезировали и изучили фармакологическую активность оксиметилурацила и 2-метил-4-амино-6-оксипиримидина (МАОП) [9]. Так, они доказали наличие у этих соединений способности стимулировать репаративную регенерацию кожи животных при химических и термических ожогах [9]. А при воздействии на крыс рентгеновскими лучами производные пиримидина повышали эффективность антибиотикотерапии. Соединение 2-метил-4-амино-6-оксипиримидин, в 2 раза эффективнее оксиметилурацила и в 6 раз — метилурацила, стимулировало репаративную регенерацию кожи. При общем облучении в дозе 6 Гр производные пиримидина также

повышали эффективность антибиотикотерапии. При профилактическом введении производных пиримидина в течение 7 дней до общего облучения повышалось их терапевтическое действие, уменьшалась выраженность экссудативного компонента, возрастала эпителизация ткани, снижались сроки заживления ран, повышалась выживаемость животных [8].

Цель работы заключалась в том, чтобы синтезировать вещество с заданными регенераторными биологическими свойствами. В результате было синтезировано вещество, которому присвоили шифр ВМ-7. Активность данного соединения была рассчитана сначала теоретически, а затем подтверждена исследованиями регенераторных свойств на моделях термических и химических ожогов у животных.

Материалы и методы

Вещество ВМ-7 относится по химической структуре к йодсодержащим производным пиримидина:



Соединение ВМ-7 является малотоксичным веществом (LD_{50} 4230 мг/кг).

Эксперименты выполнены на конвенциональных рандомбредных крысах обоего пола, в возрасте 6–9 месяцев, полученных из филиала «Андреевка» НЦ БМТ РАМН. Животные содержались в клетках из плексигласа, размером 55 x 45 x 15 см, с подстилкой из древесных опилок, по шесть голов в клетке. Крысы получали гранулированный комбикорм производства ООО «Лабораторснаб» два раза в день. Водой, предварительно прошедшей очистку на окислительно-сорбционном фильтре ОСФ «Купер-02», наполняли поилки объемом 200 мл. Смена поилки производилась два раза в сутки.

Методика формирования термического ожога

На боковой поверхности тела крыс выбривали шерсть. К оголенному месту приставляли стеклянный цилиндр, в который наливали воду с температурой 100 °С и удерживали в течение 7–10 с. Формировались ожоги III степени [9]. Повреждения имели округлую форму, дно ран было ярко-красным, местами с коричневым оттенком. Края представляли собой слегка нависающие маленькие кусочки мягких тканей красно-коричневого цвета. Вокруг раны отмечалась зона гиперемии шириной 0,5–0,8 см, а также небольшое количество пузырей. На дне визуализировались межреберные мышцы, местами у некоторых крыс были видны ребра.

Методика формирования химического ожога

На боковой поверхности тела крыс выбривали шерсть. На оголенное место наносили 2–3 капли концентрированной соляной кислоты и равномерно их распределяли. Формировались ожоги III степени [9]. Рана имела овальную, реже округлую форму, грязное дно буро-коричневого цвета, местами красного. Края ее слегка нависали в виде мелких рваных кусочков красно-коричневого цвета. По периферии, вокруг краев раны, отмечалась зона гиперемии шириной 1 см с небольшим количеством пузырей. У всех крыс в ране были видны скелетные (межреберные) мышцы. У ряда животных визуализировались обнаженные ребра. Формирование всех ожогов проводили под эфирным наркозом, согласно требованиям Международного этического комитета по экспериментам на лабораторных животных [13].

На 2-й день производили вульнографию. Для этого к образовавшимся ожоговым ранам приставляли кальку, переносили их контуры и вычисляли площадь ран. Среднюю площадь ран считали на 5, 10 и 15-й дни эксперимента.

Всех крыс разделили на 3 группы: опытной группе на рану наносили испытуемое вещество BM-7 в виде 10%-ной мази, группе сравнения наносили на рану 5%-ную мазь метилурацила (LD_{50} 4850 мг/кг), контрольной группе на рану наносили вазелин. Статистическая обработка результатов эксперимента проводилась с помощью q' -критерия Даннета [13].

Результаты и обсуждение

При термических ожогах у крыс, леченных веществом BM-7, на 5-й день края ран были неподвижны, спаянными с дном, завершалось покрытие их эпителием. Средняя площадь ран уменьшилась на 41% по сравнению с исходной (табл. 1). В группе крыс, леченных метилурацилом, края раны также были покрыты эпителием, но местами эпителизации была незавершена. Края не были плотно спаяны с дном раны. Средняя площадь ран уменьшилась на 29% по сравнению с исходной (табл. 1). У контрольных животных площадь ран уменьшилась всего на 12% (табл. 1).

На 8-й день был снят струп с ожоговой поверхности у всех крыс. Раны крыс, леченных веществом BM-7, имели к 8-10 дню чистое розовое дно, располагались на уровне краев кожи, средняя площадь их уменьшилась на 85%, в то время как в группе крыс, леченных метилурацилом, — на 47%, в контрольной — на 19%. Причем у первой группы площадь ран была меньше чем у второй почти в 4,5 раза, а по сравнению с контрольной группой — в 5,2 раза (табл. 1). Окончательная и полная регенерация ожоговых ран у крыс, леченных веществом BM-7, наступала к 12 дню без образования рубца, в группе, леченных метилурацилом, — к 18-19 дню, у контрольной группы — к 21-23 дню.

Далее изучали влияние испытуемого вещества на течение химического ожога у крыс. На 5-й день терапии BM-7 средняя площадь ран уменьшилась на 49%, а у леченных метилурацилом на 30 % от исходной (табл. 2). К 10-м дню в опытной группе площадь ран снизилась на 79%, а в группе, леченной метилурацилом, — на 57% от

Таблица 1

Регенерация ран у крыс после термического ожога

Препарат	Средняя площадь ран, мм ²			
	Исходная	5-й день	10-й день	12-й день
BM-7	39,3±0,7	20,0±1,3*▽	6,2±1,2*▽	0,0±0,0*▽
Метилурацил	38,8±0,9	24,6±2,7	16,3±2,1*	12,2±1,3*
Контроль	39,0±0,6	26,9±2,6	25,3±2,5	23,8±2,6

Таблица 2

Регенерация ран у крыс после химического ожога

Препарат	Средняя площадь ран, мм ²			
	Исходная	5-й день	10-й день	12-й день
BM-7	33,6±0,8	20,1±1,2*▽	4,4±1,1*▽	0,0±0,0*▽
Метилурацил	33,7±0,7	29,45±2,1	17,8±2,2*	16,3±1,1*
Контроль	34,0±0,4	28,7±1,6	26,2±1,3	25,8±1,4

* — данные достоверны по отношению к контролю;

▽ — данные достоверны по отношению к метилурацилу.

исходной. У опытной группы площадь была меньше чем у группы сравнения в 2,7 раза, а по сравнению с контролем — в 5,2 раза. Уже к 11-12-му дню отмечалось полное, без рубцовых изменений, заживление ожоговых ран у крыс, леченных ВМ-7. Аналогичные изменения наблюдались и в группе животных, леченных метилурацилом, но лишь к 16-18-му дню. У контрольной группы полное заживление ран отмечено только на 20-22-е сутки.

Таким образом, применение вещества ВМ-7 при термических ожогах у крыс сокращало сроки заживления ран в среднем на 6 суток по сравнению с группой, леченной метилурацилом, и на 10 суток по сравнению с контрольной группой.

Лечение крыс с химическими ожогами веществом ВМ-7 позволило сократить сроки регенерации ран на 5,5 суток по сравнению с группой, леченной метилурацилом, и на 9,5 суток по сравнению с контролем.

Учитывая, что крысы являются животными с высокой регенерационной способностью и имеют высокопотентный клон стволовых эпителиальных клеток в области волосяных фолликулов [6], можно говорить о достаточной эпителизации ран, без образования грубых рубцов. Вероятно, этим объясняется тот факт, что во всех группах животных не сформировались рубцы, и место ожога было покрыто шерстью.

Выводы

1. Новое синтетическое производное пиримидина под кодом ВМ-7 обладает способностью стимулировать репаративную регенерацию тканей.
2. Вещество ВМ-7 превосходит по времени заживления ран эталонный препарат метилурацил в 1,6 раза.
3. Вещество ВМ-7 относится к группе малотоксичных соединений (LD_{50} — 4230 мг/кг) и сравнимо по показателю с острой токсичностью метилурацила (LD_{50} — 4850 мг/кг).

Литература

1. Билич Г.Л., Колла Э.В. Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в клинике и эксперименте. Горький: 1978, с. 10-17.
2. Богданова Т.М. Материалы конференции по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии. Л.: 1966, с. 19-20.
3. Бушма М.И. «Фармакологическая активность уридина и цитидина» Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тарту: 1979.
4. Гершанович М.Л. Материалы конференции по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии. Л.: 1963, с. 20-21.
5. Гетманский А.П. Материалы конференции по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии. Л.: 1966, с. 111.
6. Динзмор Ч.Е. Истоки современных исследований в области регенерации: история вопроса. Онтогенез. 1992, т.23, № 1, с. 5-22.
7. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2001. с. 188.
8. Исмаилова А.П., Зарудный Ф.С., Лазарева Д.Н., Савицкий Ф.П. Производные пиримидина повышают эффективность антибиотикотерапии при ионизирующем облучении. Антибиотики и химиотерапия, 1998, № 7, с. 12-14.
9. Исмаилова А.Ф., Белов А.Е., Зарудный Ф.С., Исмаилова Л.У. Влияние некоторых производных пиримидина на репаративную регенерацию кожи лабораторных животных при стрессе. Эксп. и клин. фармакология. 2000, № 4, с. 41.
10. Лазарев Н.В. Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и других областях медицины. Ростов-на-Дону: 1970, с. 4-10.
11. Лазарева Д.Н., Волков С.С., Зарудный Ф.С. Иммунная система и регенераторные процессы. Иммунология. 1995, № 4, с. 59-61.
12. Лифшиц Р.И., Клячкин С.А., Однопозов А.К. и др. Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ АН СССР им.А.Е.Арбузова, 1986. с. 46-74.

13. Положение и руководство «Лабораторные животные» М.: Межакадемическое издательство ВПК 2004.
14. Турпаев Т.М. Биохимия и функция нервной системы. Л.: 1967, с. 234-243.
15. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. Основы биохимии. М.: 1981, т.2, с.124-131.

NEW PYRIMIDINES – STIMULATORS OF REGENERATION

Yu.S. Makljakov, E.V. Ivanova, S.A. Ovchar, A.L. Baturin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Research Center for Biomedical Technologies of RAMS, Moscow

Regenerative activity of a new synthetic derivate of pyrimidines, code VM 7, is discussed. This substance accelerates healing of third-degree burns in rats and surpasses methyluracil in efficacy. Substance BM-7 retarded the formation of coarse scars.

Key words: pyrimidines, regeneration activity, burns.

