

3. Dyadyk, A.I., Kugler T.E. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):94-99 (In Russ). DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
4. Kostina I.N., Ognev M.Yu. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of different chemical structures for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical trial. *Problems of dentistry*. 2017;13(2):45-48 (In Russ). DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
5. Maksimov, M.L. Aktual'nye voprosy effektivnosti i bezopasnosti sovremennyh nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (Topical issues of efficacy and safety of modern nonsteroidal anti-inflammatory drugs). *Russkij med. Zhurnal*. 2014;28:2015. (in Russ.)
6. Bibik I.V., Bibik E.YU., Demenko A.V., Frolov K.A., Docenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of antipyretic activity of tetrahydropyridones and hexahydroquinolines, derivatives of α -cyanothioacetamide. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2019;4(64):51-55. DOI 10.24411/2220-7880-2019-10036. (in Russ.)
7. Docenko V.V., Frolov K.A., CHigorina E.A., Hrustaleva A.N., Bibik E.YU., Krivokolysko S.G. New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N-, and Se,N-heterocycles. *Izvestiya akademii nauk, Seriya himicheskaya*. 2019;4:691-707. DOI 10.1007/s11172-019-2476-5. (in Russ.)
8. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Cianothioacetamid - polifunkcional'nyj reagent s bol'shimi sinteticheskimi vozmozhnostyami (Cyanothioacetamide - a multifunctional reagent with great synthetic capabilities). *Uspekhi himii*. 2018;87(1):1-27. DOI 10.1070/RCR4760]. (in Russ.)
9. Khan M.M. [et al.] Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry (RSC). 2016;6(48):42045–42061. (in Engl) DOI: 10.1039/c6ra06767k
10. Osolodkin D.I. [et al.] Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening. *S. Med. Chem. Lett*. 2013;4(9): 869–874. (in Engl) DOI: 10.1021/ml400226s.
11. Bibik E.Yu. Search for drugs with anti-inflammatory activity among tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Chemical and Pharmacological Journal*. 2017;51(8):16-19. (In Russ). DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
12. Krivokolysko D.S. [et al.] New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(9):1646 - 1660. (in Engl) DOI 10.1134/S1070363221090073
13. Krivokolysko D.S. [et al.] New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2022;48(3):628–635. (in Engl) DOI: 10.1134/S1068162022030104
14. Bibik E.Yu. Study of the adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3): 21-28. (In Russ). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
15. Li X. D., Liu L., Cheng L. Identification of thienopyridine carboxamides as selective binders of HIV-1 trans Activation Response (TAR) and Rev Response Element (RRE) RNAs. *Organic & biomolecular chemistry*. 2018; 16(47):9191-9196. (in Engl) DOI 10.1039/C8OB02753F
16. Norman D.D. [et al.] Autotaxin Inhibition: Development and Application of Computational Tools to Identify Site-Selective Lead Compounds. *Bioorg. Med. Chem*. 2013;21(17):5548-5560. (in Engl) DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
17. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-3079. (in Engl) DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
18. Bibik I.V. [et al.] Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;9(2):154-166. (in Engl) DOI: 10.1134/S107036322102002X
19. Bibik I.V. Boleutolayushaia aktivnost novih derivatov 3-aminothieno[2,3-b]piridinov (Analgesic activity of new derivatives of 3-aminothieno[2,3-b]pyridines). *Sbornik statey XLIX mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferencii «Advances in Science and Technology»*. Moskva, 2022:32-34 (in Russ.)
20. GOST 32644-2014 Metody ispytaniya po vozdejstviyu himicheskoy produktsii na organizm cheloveka. Ostraja peroral'naja toksichnost' – metod opredeleniya klassa ostroj toksichnosti (Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity – a method for determining the acute toxicity class). Moskva: FGUP «STANDARTINFORM», 2015:12. (in Russ.)
21. Agayanc, I.M. Azi statistiki b mire himi: Obrabotka eksperimentalnih dannih. St. Petersburg: NOT, 2015:614.
22. Narkevich, A.N., Vinogradov, K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social aspects of public health*. 2019; 65(6): 10. (In Russ). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

УДК 615.256.55:632.938-026.86

© Коллектив авторов, 2023

Р.М. Катаева^{1,2}, В.Н. Перфилова¹, В.А. Катаев², Г.М. Латыпова²,
А.А. Федотова², Э.Ф. Аглетдинов³, З.Б. Сакипова⁴, А.К. Бошкаева⁴,
Г.Т. Жумашова⁴, Г.М. Саякова⁴, А.Ж. Масакбаев⁴, А.С. Кожамжарова⁴
**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА
НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ**

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Волгоград

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., рп. Кольцово

⁴НАО «Казахский Национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

Для системного анализа анти – или прооксидантных свойств 11-дезоксимизоростоло (11-ДМП) исследуемое соединение ежедневно вводили in vivo внутрижелудочно в 3-х дозах с последующей оценкой уровней продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в головном мозге. В ходе экспериментальных исследований установлено, что в гомогенатах клеток головного мозга наблюдались: активация каталазы на определяемых сроках введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, умеренное увеличение металлкатализируемой окислительной модификации белков (ОМБ) на 3-и и 7-е сутки введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, повышение емкости липофильной антиоксидантной защиты,

зависящее от дозы 11-ДМП. Выполненные исследования показали, что введение 11-ДМП курсами в течение 3-х и 7-ми суток характеризуется перераспределением процессов свободно-радикального окисления (СРО) в головном мозге без прооксидантного воздействия. Результаты исследований показали наиболее выраженную антиоксидантную активность исследуемого соединения при курсовом введении в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг.

Цель – определить анти- или прооксидантные свойства 11-ДМП в головном мозге при его курсовом введении в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг.

Материал и методы. Изучаемое вещество (этиловый эфир ($\pm$)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1, 11-ДМП) было синтезировано и предоставлено нами для исследования лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИХ ФГБНУ УФИЦ РАН). Экспериментальные исследования проведены на 120 белых лабораторных крысах. В гомогенатах головного мозга экспериментальных животных определяли уровни первичных, вторичных и конечных продуктов: липопероксидации, окислительной модификации (карбонилирования) белков (ОМБ), активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что введение 11-ДМП не сопровождалось накоплением продуктов свободнорадикального окисления в головном мозге. Результаты исследований показывают, что курсовое введение 11-ДМП в течение 3-х и 7-ми суток сопровождается перераспределением процессов свободнорадикального окисления в головном мозге без прооксидантного действия: увеличивается мощность липофильных систем антиоксидантной защиты (АОЗ) при ограничении резервно-адаптационного потенциала белков (РАП).

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать выводы о наличии у изучаемого соединения как прямой, так и непрямой антиоксидантной активности, наиболее выраженной при курсовом (3-кратном, 7-кратном) ежедневном внутримозговом введении в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг.

Ключевые слова: 11-дезоксимизопростол, мизопростол, антиоксидант, головной мозг.

R.M. Kataeva, V.N. Perfilova, V.A. Kataev, G.M. Latypova,
A.A. Fedotova, E.F. Agletdinov, Z.B. Sakipova, A.K. Boshkayeva,
G.T. Zhumashova, G.M. Sayakova, A.Zh. Masakbayev, A.S. Kozhamzharova
**EFFECT OF COURSE ADMINISTRATION OF 11-DEOXYMISOPROSTOL
ON FREE RADICAL OXIDATION IN THE BRAIN**

For a systemic analysis of the anti- or pro-oxidant properties of 11-deoxymisorostole (11-DMP) in vivo, the test compound was administered intragastrically in 3 doses daily, followed by assessment of the levels of lipid peroxidation products and oxidative modification of proteins in the brain. In the course of experimental studies, it was established that activation of catalase was observed in brain cell homogenates at certain periods of administration of 11-DMP at doses of 1.0 and 2.0 mg/kg; a moderate increase in metal-catalyzed oxidative modification of proteins (OMP) on the 3rd and 7th days of administration of 11-DMP at doses of 1.0 and 2.0 mg/kg; increase in the capacity of lipophilic antioxidant defense, depending on the dose of 11-DMP. The studies performed showed that the administration of 11-DMP in courses over 3 and 7 days is characterized by a redistribution of free radical oxidation (FRO) processes in the brain without pro-oxidant effects. Research results show the most pronounced antioxidant activity of the test compound when administered in a course of doses of 1.0 and 2.0 mg/kg.

Objective: to determine the anti- or pro-oxidant properties of 11-DMP in the brain during its course administration at doses of 0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg.

Material and methods. The test substance (ethyl ester ($\pm$)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1, 11-DMP) was synthesized and provided for research by the laboratory for the synthesis of low molecular weight bioregulators of the Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ufa. Experimental studies were carried out on 120 white laboratory rats. In brain homogenates of experimental animals, the levels of primary, secondary, and end products of lipid peroxidation, oxidative modification (carbonylation) of proteins (OMP), and activity of key antioxidant defense enzymes were determined.

Results and discussion. It was found that the introduction of 11-DMP was not accompanied by the accumulation of free radical oxidation products in the brain. The results of the studies show that the course administration of 11-DMP for three and seven days is accompanied by a redistribution of free radical oxidation processes in the brain without a prooxidant effect: the power of lipophilic antioxidant defense (AOD) systems increases while the reserve-adaptive potential of proteins is limited.

Conclusion. The results obtained allow us to draw conclusions about the presence of both direct and indirect antioxidant activity in the studied compound, which is most pronounced with a course (3-time, 7-time) daily intragastric administration at doses of 1.0 and 2.0 mg/kg.

Key words: 11-deoxymisoprostol, misoprostol, antioxidant, brain.

Участие отдельных компонентов про- или антиоксидантных систем в развитии той или иной патологии, как правило, имеет существенные отличия и многочисленные особенности [1]: окислительная модификация всех классов биомолекул обязательно происходит при развитии любого патологического процесса, однако степень ее выраженности, характер и локализация повреждения варьируют в значительных пределах и определяют патогенетическими особенностями конкретного заболевания [2]. При этих условиях обоснованной является фармакологическая коррекция свободнорадикальных процессов, направленная на достижение оптимального для конкретного состояния баланса между про- или антиоксидантными системами.

Простагландины (ПГ) – производные эссенциальных жирных кислот – обладают широчайшим спектром биологической активности. Природные ПГ малоустойчивы в организме – при использовании их в качестве лекарственных средств обладают множеством побочных эффектов. В этой связи разработка и внедрение в практику синтетических аналогов ПГ является актуальной проблемой, а потребность в препаратах простагландинового ряда с заданными терапевтическими свойствами и минимальными побочными эффектами постоянно растет, а также расширяется и область их применения.

Объектом исследования был выбран 11-дезоксимизопростол - этиловый эфир ($\pm$) - 11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипроста-

гландин Е1 (11-ДМП), относящийся к ряду 11-дезоксипростагландинов [3,4,5] и представляющий соединение, близкое по своей структуре к мизопроустолу [6,7,8]. Данный препарат 11-ДМП характеризуется определенными биологическими и фармакологическими свойствами, в основе которых лежит его антиоксидантная активность [9]. Существующая высокая тропность 11-ДМП к клеткам и тканям ЦНС [10] предполагает наличие значимых отличий в эффектах потенциально анти – или прооксиданта в зависимости от условий применения и возможного курсового его использования [11]. В связи с этим целью исследования явилась разработка модели курсового применения 11-ДМП в некоторых дозах с последующей регистрацией его анти – или прооксидантных свойств в головном мозге.

Материал и методы

Исследуемое вещество (этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1, 11-ДМП) было синтезировано и предоставлено нами для исследования в лабораторию синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ ФГБНУ УФИЦ РАН [12,13]. Экспериментальные исследования проведены на 120 белых лабораторных крысах. С целью интегральной оценки анти – или прооксидантных эффектов 11-ДМП *in vivo* при его ежедневном внутрижелудочном введении сформировано 12 экспериментальных групп лабораторных крыс – самцов (n=10 в каждой группе): 3 группы животных получали масляный раствор 11-ДМП в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг в течение суток, еще 3 группы получали 11-ДМП в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг в течение 3-х суток ежедневно, 3 группы животных – в течение 7-ми суток и 3 группы контрольных животных получали внутрижелудочно эквивалентное количество растворителя (масло подсолнечное) в той же кратности, что и каждая из опытных групп. Через 24 часа после окончания введения 11-ДМП животные умерщвлялись и

производился забор биологического материала для исследований. В гомогенатах головного мозга определяли уровни: первичных и вторичных (диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КДиСТ) [14] и конечных (альдегиддинитрофенилгидразоны, кетондинитрофенилгидразоны) [15] продуктов липопероксидации, окислительной модификации (карбонилирования) белков (ОМБ) [16], активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза) для оценки непрямого антиоксидантного действия исследуемого вещества с учетом потенциальной возможности косвенной простагландиновой регуляции активности ферментных антиоксидантных систем [17]. С целью дополнительной интегральной оценки общей емкости липофильной антиоксидантной защиты определяли уровни первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (ДК, КДиСТ) в изопропанольных экстрактах исследуемых тканей после индукции свободнорадикального окисления *in vitro* ионами Fe^{2+} (в системе $FeSO_4$ /аскорбиновая кислота) [18].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программных пакетов MS Excel 2010 и Statistica 10 for Windows. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Выявление достоверных различий между группами осуществлялось с использованием U теста Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Курсовое введение 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг положительно отразилось на функционировании липофильных систем АОЗ в головном мозге, увеличился общий антиоксидантный резерв изоропанолрастворимых липидов по сравнению с контролем (по результатам теста индукции ПОЛ *in vitro* в изопропанольном экстракте системой Fe^{2+} /аскорбат) (табл. 1).

Таблица 1
Влияние 11-ДМП на содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах головного мозга при его внутрижелудочном введении [Ме (LQ; UQ)]

Показатель (е.о.и.)	Группа			
	контроль	0,5 мг/кг	1,0 мг/кг	2,0 мг/кг
Однократное введение				
ДК	201,26 [154,78;309,63]	217,73 [144,63;222,69]	358,96* [292,92;444,37]	383,82* [261,46;444,57]
КДиСТ	863,73 [809,59;907,61]	886,49 [822,97;1047,47]	1285,71* [1167,32;1409,62]	1259,99* [1150,21;1763,51]
Трехкратное введение				
ДК	277,32 [213,28;426,64]	432,16* [418,72;449,33]	493,04* [402,31;610,35]	510,49* [347,75;591,28]
КДиСТ	905,84 [849,06;951,85]	1032,98 [928,91;1077,99]	1823,58* [1655,37;1999,38]	2490,57* [2273,96;3485,78]
Семикратное введение				
ДК	219,61 [168,89;337,84]	244,16 [162,19;249,72]	391,96* [319,83;485,22]	393,52* [268,07;455,80]
КДиСТ	1150,32 [1078,22;1208,75]	1158,32 [1041,63;1208,81]	1045,27 [948,85;1146,04]	941,11 [859,26;1317,17]

Примечание. ДК – диеновые конъюгаты; КДиСТ – кетодиены и сопряженные триены. (уровни ДК, КДиСТ в ответ на индукцию ПОЛ Fe^{2+} /аскорбат выражены в процентах от исходного уровня); е.о.и. – единицы окислительного индекса. *Статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы.

Данный эффект проявился уже через 24 часа, усилился на третьи сутки и сохранялся к седьмым суткам курсового введения исследуемого вещества. На третьи сутки введения 11-ДМП, к моменту максимальной выраженности эффекта, прослеживалась его зависимость от дозы исследуемого вещества – увеличение содержания первичных продуктов (ДК, КДиСТ) при индукции в системе Fe^{2+} / аскорбат наблюдалось даже при введении 11-ДМП в дозе 0,5 мг/кг. При этом базальный уровень перекисного окисления липидов практически не претерпел изменений ни на одном из исследованных сроков введения 11-ДМП.

Однократное введение 11-ДМП ни при одной из изученных доз не вызвало статистически значимых изменений уровней продуктов ОМБ в головном мозге. На третьи и седьмые сутки введения 11-ДМП было выявлено умеренное усиление металлкатализируемой ОМБ (МКО-ОМБ) в головном мозге независящее от дозы вещества при неизменном уровне ОМБ на базальном уровне. Исключение составила доза 2,0 мг/кг при трехкратном введении: усиление ОМБ (за счет прироста количества продуктов альдегидной природы) было зарегистрировано как на базальном уровне, так и при индукции (табл. 2).

Таблица 2

Воздействие 11-ДМП на уровень ОМБ в гомогенатах головного мозга при его внутрижелудочном введении [Ме (LQ-UQ)]

Показатель		Группа			
		контроль	0,5 мг/кг	1,0 мг/кг	2,0 мг/кг
Трехкратное введение					
Исходный уровень	S _{общ.}	45,28 [42,27;48,62]	40,41 [34,72;68,01]	42,65 [36,75;50,09]	73,88* [62,93;85,97]
	S _{АДНОГ}	34,51 [31,02;38,56]	32,65 [21,88;57,46]	31,49 [23,31;35,62]	64,74* [53,09;70,98]
	S _{КДНОГ}	11,59 [9,82;12,48]	9,78 [7,02;10,83]	12,61 [7,86;14,88]	10,22 [8,38;11,53]
МКО	S _{общ.}	105,28 [92,39;118,04]	111,98 [98,97;114,12]	144,21* [115,64;242,06]	128,14* [120,97;150,31]
	S _{АДНОГ}	65,33 [58,79;72,80]	75,38 [59,86;81,76]	98,87* [73,93;198,10]	93,85* [87,61;115,91]
	S _{КДНОГ}	38,13 [36,04;40,14]	35,42 [30,03;37,06]	41,09 [36,71;47,41]	32,36* [26,52;35,03]
РАП, %		57,85 [55,44;60,96]	62,14 [38,73;70,17]	65,98* [60,19;81,39]	45,79* [30,04;52,28]
Семикратное введение					
Исходный уровень	S _{общ.}	47,14 [43,67;50,72]	40,64 [34,52;59,88]	54,23 [41,11;68,53]	46,49 [41,22;55,82]
	S _{АДНОГ}	35,49 [31,89;39,65]	26,46 [17,73;46,57]	37,06 [29,96;49,84]	35,78 [29,34;39,23]
	S _{КДНОГ}	12,53 [10,61;13,49]	14,57 [10,46;16,13]	13,38 [10,13;18,12]	12,12 [9,93;13,67]
МКО	S _{общ.}	106,38 [92,97;118,99]	121,25 [106,44;137,916]	134,31* [115,84;229,36]	129,41* [122,69;151,77]
	S _{АДНОГ}	70,13 [63,12;78,15]	80,09 [69,28;108,52]	108,47* [72,17;191,49]	92,18* [86,04;113,85]
	S _{КДНОГ}	33,85 [31,99;35,63]	33,96 [28,79;35,52]	35,12 [31,37;40,52]	35,79* [29,33;38,74]
РАП, %		55,89 [53,83;59,73]	65,08 [51,34;74,07]	64,21 [49,92;76,39]	65,59* [55,69;69,18]

Примечание. S_{общ.} – общий уровень ОМБ. S_{АДНОГ} – альдегиддинитрофенилгидразоны; S_{КДНОГ} – кетондинитрофенилгидразоны; МКО – металлкатализируемое окисление; РАП – резервно-адаптационный потенциал. (Уровни S_{общ.}, S_{АДНОГ}, S_{КДНОГ} представлены в ЕД/г белка). * Статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы.

Усиление МКО-ОМБ при неизменном содержании ОМБ на базальном уровне при трехкратном введении 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг стало причиной статистически значимого снижения резервно-адаптационного потенциала.

Выявленные изменения в балансе про- или антиоксидантных систем головного мозга сопровождалось увеличением активности каталазы при введении 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг на первые, третьи и седьмые сутки курсового введения (табл. 3).

Таблица 3

Результаты влияния 11-ДМП на активность каталазы в гомогенатах головного мозга при его внутрижелудочном введении [Ме (LQ-UQ)]

Группа и кратность введения 11-ДМП		Каталаза (ед/с • 1 мг белка)
Контроль	1	3,75 [3,49;3,96]
	3	5,25 [4,89;5,53]
	7	3,63 [3,38;3,83]
0,5 мг/кг	1	5,05 [3,59;5,78]
	3	5,65 [5,49;8,11]
	7	5,75 [1,97;6,24]
1,0 мг/кг	1	7,53*[4,35;10,42]
	3	9,59*[8,72;11,31]
	7	5,95*[3,44;8,23]
2,0 мг/кг	1	9,74*[7,07;10,68]
	3	7,36*[5,34;8,07]
	7	7,35*[5,34;8,06]

* Статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы.

Заключение

При курсовом пероральном введении 11-ДМП в гомогенатах головного мозга выявлены: увеличение емкости липофильной антиоксидантной защиты (по результатам теста с индук-

цией ПОЛ в системе Fe^{2+} / аскорбат), напрямую зависящее от дозы 11-ДМП умеренное повышение металлкатализируемой ОМБ на третьи и седьмые сутки введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, активация каталазы на всех изучен-

ных сроках введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг. Из полученных данных следует, что курсовое введение 11-ДМП в течение трех и семи суток сопровождается «перераспределением» процессов свободнорадикального окисления в головном мозге без прооксидантного действия – увеличивается мощность липофильных систем АОЗ при ограничении резервно – адаптацион-

ного потенциала белков. Представленные результаты, совместно с данными, полученными ранее [19], позволяют сделать выводы о наличии у изучаемого соединения как прямой, так и непрямой антиоксидантной активности, наиболее выраженной при курсовом (3-кратном, 7-кратном) ежесуточном внутрижелудочном введении в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг.

Сведения об авторах статьи:

Катаева Роксана Маратовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: roksana.kataeva@mail.ru.

Перфилова Валентина Николаевна – д.б.н., профессор, зав. лабораторией клеточных технологий ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. Адрес: 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1. E-mail: vnperfilova@mail.ru.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: centreles@mail.ru.

Латыпова Гузель Минулловна – д.фарм.н., профессор кафедры фармация ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Федотова Анастасия Анатольевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармация ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fedotovabgmu@mail.ru.

Аглетдинов Эдуард Феликсович – д.м.н., зам. директора ЗАО «Вектор-Бест». Адрес: 630559, Новосибирская область, рп Кольцово, ЗНП, к 36 ком 211. E-mail: eagletdinov@yandex.ru.

Сакипова Зурияда Бектемировна – д.фарм.н., профессор, декан факультета фармации и технологии фармацевтического производства НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: sakipova.z@kaznmu.kz.

Бошкеева Асыл Кенесовна – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

Жумашова Гульсим Токановна – PhD, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

Саякова Галия Мырғазалиевна – к.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

Масакбаев Абай Жолдасович – ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

Кожамжарова Асель Сейдахметқызы – PhD, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sies, H. Oxidative stress. / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // Annual review of biochemistry. – 2017. – Т. 86. – С. 715-748.
2. Мартусевич, А.К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А.К. Мартусевич, К.А.Карузин, А.С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, №1. – С. 5-23.
3. Экспериментальные исследования abortивной активности и влияния на гемостаз нового простагландинного препарата на основе 11-дезоксимизопростоглана / Т.А. Сапожникова, С.Ф. Габдрахманова, Р.Ю. Хисамутдинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 9. – С. 15-21.
4. Комплекс включения 11-дезоксимизопростоглана с глицирризиновой кислотой с улучшенной противовоспалительной активностью / Л.А. Балтина, Н.А. Иванова, Т.А. Сапожникова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 5. – С. 34-39.
5. Средство, представляющее собой этиловый эфир (±)-11,15-дидеокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1, проявляющее abortивную активность, оптимально, в сочетании с мифепристоном: патент на изобретение RU 2612005 С от 01.03.2017 / Иванова Н.А., Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф., Зарудий Ф.С., Мифтахов М.С., Аглетдинов Э.Ф., Катаев В.А., Павлов В.Н.
6. Mifepristone and Misoprostol for Undesired Pregnancy of Unknown Location / A.B. Goldberg, I.R. Fulcher, J. Fortin [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2022. – Vol. 139, № 5. – P. 771-780. doi: 10.1097/AOG.0000000000004756.
7. Efficacy and safety of oral and sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labour: a systematic review and meta-analysis / V. Pergialiotis, M. Panagiotopoulos, T. Constantinou [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2022. doi: 10.1007/s00404-022-06867-9.
8. Clinical efficacy and safety study of mifepristone with misoprostol treatment in patients with missed abortion / X. Zhao, C. Zhang, H. Lou, C. Wu // Evid. Based Compl. Altern. Med. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9983023. doi: 10.1155/2021/9983023.
9. Gastroprotective properties of 11-deoxymisoprostol (prostaglandin E1 analog) and its effect on the level of sialic acids in gastric tissue of rats with peptic ulcer / N.Zh. Baschenko, T.A. Sapozhnikova, S.F. Gabbdrakhmanova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 142, № 4. – P. 467-9. doi: 10.1007/s10517-006-0394-7.
10. Катаева, Р.М. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростоглана при внутрижелудочном введении / Р.М. Катаева, Э.Ф. Аглетдинов, В.А. Катаев // Сеченовский вестник. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 22-28.
11. Alkadi, H. A Review on free radicals and antioxidants / H. Alkadi // Infect. Disord. Drug Targets. – 2020ю – Vol.20, №1. – P. 16-26. doi: 10.2174/1871526518666180628124323.
12. Ivanova, N.A. Novel 13,14-dehydro analogs of prostaglandins of the 11-deoxy series / N.A. Ivanova, G.A. Shavaleeva, M.S. Miftakhov // Russ. J. Organ. Chem. – 2020. – Vol. 56, № 8. – P. 1347-1352.
13. Ivanova, N.A. Prostanoids. Part Ixix. Synthesis of (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin e1 ethyl ester / N.A. Ivanova, A.M. Shainurova, M.S. Miftakhov // Pharm. Chem. J. – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 325-326.
14. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127-131.
15. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 92-93.
16. Фомина М.А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях / М.А. Фомина, Ю.В. Абаленихина. – Рязань: РИОРязГМУ, 2014. – 115 с.

17. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: ИКФ «Фоллиант», 2000. – 104 с.
18. Изменения антиокислительной активности сыворотки крови при воспалительной патологии / И.А. Волчегорский, Е.И. Львовская, М.И. Глузмин [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 233-238.
19. Антиоксидантные эффекты 11-дезоксимизопростола при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном / Р.М. Катаева, Э.Ф. Аглетдинов, В.А. Катаев, Т.Р. Гизатуллин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 9. – С. 46-52.

REFERENCES

1. Sies, H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. Annual review of biochemistry. 2017;86:715-748.
2. Martysevich A.K., Karuzin K.A., Samoylov A.S. Antioksidandnaya terapiya: sovremennoe sostoyaniye, vozmozhnosti i perspektivy (Antioxidant therapy: current status, opportunities and prospects). Bioradicals and antioxidants. 2018;5(1):5-23. (In Russ.)
3. Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F., Hisamutdinova R.YU. [et al.] Eksperimental'nye issledovaniya abortivnoy aktivnosti i vliyaniya na gemostaz novogo prostaglandinovogo preparata na osnove 11-dezoksizoprostola (Experimental studies of the abortive activity and effect on hemostasis of a new prostaglandin drug based on 11-deoxymisoprostol). Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2022;85(9):15-21. (In Russ.)
4. Baltina L.A., Ivanova N.A., Sapozhnikova T.A. [et al.] Kompleks vlyucheniya 11-dezoksizoprostola s glicirrizinoy kislotoy s uluchshennoy protivoyazvennoy aktivnost'yu (Inclusion complex of 11-deoxymisoprostol with glycyrrhizic acid with improved antiulcer activity). Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2022;56(5):34-39. (In Russ.)
5. Ivanova N.A., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F. [et al.] Sredstvo, predstavlyayushchee soboy etiloviy efir ($\pm$)-11,15-didezoksi-16-metil-16-gidroksiprostaglandina E1, proyavlyayushchee abortivnuyu aktivnost', optimal'no, v sochetanii s mifepristonom (The drug, which is an ethyl ester of ($\pm$)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1, exhibits abortive activity, optimally in combination with mifepristone). Patent na izobretenie RU 2612005 C, 01.03.2017. (In Russ.)
6. Goldberg A.B., Fulcher I.R., Fortin J. [et al.] Mifepristone and misoprostol for undesired pregnancy of unknown location. Obstet Gynecol. 2022;139(5):771-780. doi: 10.1097/AOG.0000000000000476.
7. Pergialiotis V., Panagiotopoulos M., Constantinou T. [et al.], Vogiati Vokotopoulou L, Koumenis A, Stavros S, Voskos A, Daskalakis G. Efficacy and safety of oral and sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labour: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2022; doi: 10.1007/s00404-022-06867-9.
8. Zhao X., Zhang C., Lou H., Wu C. Clinical efficacy and safety study of mifepristone with misoprostol treatment in patients with missed abortion. Evid Based Compl Altern Med. 2021;2021:9983023. doi: 10.1155/2021/9983023.
9. Baschenko N.Zh., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F. [et al.] Gastroprotective properties of 11-deoxymisoprostol (prostaglandin E1 analog) and its effect on the level of sialic acids in gastric tissue of rats with peptic ulcer. Bull Exp Biol Med. 2006;142(4):467-9. doi: 10.1007/s10517-006-0394-7. (In Russ.)
10. Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. Issledovanie farmakokineticheskikh svoystv 11-dezoksizoprostola pri vnutrizheludchnom vvedenii (Study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration). Sechenovskij vestnik. 2019;10(1):22-28. (In Russ.)
11. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants. Infect Disord Drug Targets. 2020;20(1):16-26. doi: 10.2174/1871526518666180628124323.
12. Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. Novel 13,14-dehydro analogs of prostaglandins of the 11-deoxy series. Russ J Organ Chem. 2020;56(8):1347-1352. (In Russ.)
13. Ivanova N.A., Shainurova A.M., Miftakhov M.S. Prostanoids. Part Ixix. Synthesis of ($\pm$)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin e1 ethyl ester. Pharm Chem J. 1998;32(6):325-326. (In Russ.)
14. Volchegorskij I.A., Nalimov A.G., Yarovinskij B.G., Lifshic R.I. Sopotavlenie razlichnykh podhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktah krovi (Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts). Voprosy medicinskoj himii. 1989;35(1):127-131. (In Russ.)
15. L'vovskaya E.I., Volchegorskij I.A., SHemyakov S.E., Lifshic R.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie konechnykh produktov perekisnogo okisleniya lipidov (Spectrophotometric determination of end products of lipid peroxidation). Voprosy medicinskoj himii. 1991;37(4):92-93. (In Russ.)
16. Fomina M.A., Abalenihina YU.V. Sposob kompleksnoy ocenki soderzhaniya produktov oksislitel'noj modifikatsii belkov v tkanyah i biologicheskikh zhidkostyah (Method for comprehensive assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids). Ryazan': RIORyazGMU, 2014. 115 s. (In Russ.)
17. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma (Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system). SPb.: IKF «Foliant», 2000. 104 s. (In Russ.)
18. Volchegorskij I.A., L'vovskaya E.I., Gluzmin M.I. [et al.] Izmeneniya antiokislitel'noj aktivnosti syvorotki krovi pri vospalitel'noj patologii (Changes in the antioxidant activity of blood serum during inflammatory pathology). Voprosy medicinskoj himii. 1997;43(4):233-238. (In Russ.)
19. Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A., Gizatullin T.R. Antioksidantnye efekty 11-dezoksizoprostola pri eksperimental'nom porazhenii pecheni tetrahlorometanom (Antioxidant effects of 11-deoxymisoprostol in experimental liver damage by carbon tetrachloride). Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2020;23(9):46-52. (In Russ.)

УДК 615.012.1:547.857.4.

© Ю.В. Шабалина, 2023

Ю.В. Шабалина

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 8-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1-БУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАН-3-ИЛ)-3,7-ДИГИДРО-1Н-ПУРИН-2,6-ДИОНОВ

ФГБОУ ВО «Башкирский медицинский государственный университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: синтез новых 8-бензилиденгидразинилзамещенных 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1Н-пуриин-2,6-дионов как перспективных биологически активных веществ.