

ВИОЛУРОВЫЕ КИСЛОТЫ: ИСТОРИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

(Аналитический обзор)

Краснов К.А., Краснова А. А., Феклистова К.А., Папп В.Т.

ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова

Федерального медико-биологического агентства»,

192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

РЕЗЮМЕ

Введение. Разработка препаратов, повышающих адаптационные возможности организма, является одним из приоритетных направлений современной фармакологии. В этой связи вызывает интерес 5-оксииминобарбитуровая (виолуровая) кислота и ее производные – группа гетероциклических веществ синтетического происхождения, обладающих антигипоксантами, актопротекторной, антиоксидантной, гепатопротекторной, пульмонопротекторной, антимикробной и многими другими видами активности. По своей структуре, химическим и биологическим свойствам виолуровые кислоты не имеют аналогов среди известных антигипоксантов и актопротекторов, что делает их перспективными объектами для разработки препаратов с оригинальным механизмом действия.

Цель исследования – систематизация литературных данных о виолуровых кислотах и оценка перспектив использования этой группы соединений в разработке фармакологических средств для повышения адаптационных возможностей организма.

Материалы и методы. В качестве материалов были использованы российские и зарубежные научные публикации, выявленные в результате поиска. Значения logP оценивали с помощью программного пакета ACD Labs 2016.

Результаты. 5-Оксииминобарбитуровые кислоты и их 2-тиоаналоги, известные как виолуровые кислоты (ВК), представляют собой группу гетероциклических оксимов. Структурной основой группы служит 5-оксииминопиримидиновый scaффолд, обладающий кислотными, окислительно-восстановительными и комплексообразующими свойствами. Биологические свойства виолуровых кислот отличаются разнообразием и существенно зависят от природы заместителей. 1-(4-Бромфенил)виолуровая кислота разрешена к использованию в качестве официального препарата для лечения заболеваний печени. Незамещенная виолуровая кислота, ее 1,3-диметилвиолуровая и 2-тиовиолуровая (ТВК) кислоты являются активными антигипоксантами, обладают свойствами адаптогенов и защищают организм при отравлении нитритами и анилином, а 2-метилтиовиолуровая кислота проявляет лечебное действие при токсическом отеке легких.

В ряду *N*-замещенных производных ВК и ТВК обнаружены вещества, обладающие интерферон-индуцирующими, гепатопротекторными, нейропротекторными, бактериостатическими и противовирусными свойствами. На биохимическом уровне действие виолуратов имеет многоплановый характер, особо отмечается активация механизмов адаптации организма, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты.

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют о высокой биологической ценности виолуровых кислот. Благодаря своему потенциалу химического и фармакологического разнообразия, производные данной группы представляют перспективную область для фармацевтических разработок. Основными направлениями разработок представляется поиск препаратов антигипоксанта, адаптогенного, противоотечного и цитопротекторного действия.

Ключевые слова: 5-(гидроксиимино)пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион, виолуровая кислота, производные, 2-тиоаналоги, фармакологическая активность, антигипоксанта, антидоты, адаптогены, гепатопротекторы, антиоксиданты

VIOLURIC ACIDS: HISTORY, PHARMACOLOGY AND PROSPECTS

(analytical review)

Krasnov K.A., Krasnova A.A., Feklistova K.A., Papp V.T.

Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency

192019, Sankt-Peterburg, str. Behtereva, 1

ABSTRACT

Introduction. The development of drugs that enhance the adaptive capabilities of the body is one of the priorities of modern pharmacology. In this regard, 5-hydroxyiminobarbituric (violuric) acid and its derivatives are of interest – a group of heterocyclic substances of synthetic origin with antihypoxant, actoprotective, antioxidant, hepatoprotective, pulmonoprotective, antimicrobial and many other types of activity. By their structure, chemical and biological properties, violuric acids have no analogues among the known antihypoxants and actoprotectors, which makes them promising objects for the development of drugs with an original mechanism of action.

The aim of the study. Systematization of the literature data on violuric acids and assessment of the prospects for using this group of compounds in the development of pharmacological agents to increase the adaptive capabilities of the body.

Materials and methods/ Russian and foreign scientific publications identified as a result of the search were used as materials. logP values were evaluated using the ACD Labs 2016 software package.

Outcomes. 5-Hydroxyiminobarbituric acids and their 2-thioanalogs, called violuric acids (VA), are a group of heterocyclic oximes. The structural basis of the group is 5-hydroxyiminopyrimidine scaffold, which possess an acidic, redox and complexing properties. The biological properties of violuric acids are diverse and significantly depend on the nature of the substituents. 1-(4-Bromophenyl)violuric acid is approved for use as an official drug for the treatment of liver diseases. Unsubstituted violuric acid, 1,3-dimethylvioluric and 2-thiovioluric (TVA) acids are active as antihypoxants, exhibit adaptogenic properties and protect the body from poisoning with nitrites and aniline, and 2-methylthiovioluric acid has a therapeutic effect in toxic pulmonary edema. Substances with interferon-inducing, hepatoprotective neuroprotective, bacteriostatic and antiviral properties have been found in a number of *N*-substituted derivatives of VC and TVA. At the biochemical level, the action of violurates has a multifaceted character, the activation of the body's adaptation mechanisms, antioxidant and membrane stabilizing effects are particularly noted.

Conclusion. The available data indicate the high biological value of violuric acids. Due to their potential for chemical and pharmacological diversity, derivatives of this group represent a promising area for pharmaceutical development. The main directions of development are the search for drugs with antihypoxant, adaptogenic, decongestant and cytoprotective effects.

Key words: 5-(hydroxyimino)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, violuric acid, derivatives, 2-thioanalogs, pharmacological activity, antihypoxants, antidotes, adaptogens, hepatoprotectors, antioxidants

ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственных средств, повышающих адаптивные возможности организма – антигипоксантов, актопротекторов, антиоксидантов является актуальным направлением современной фармакологии. Препараты этих фармацевтических групп, прежде всего антигипоксанты, широко востребованы в медицине, они используются в реаниматологии [1], в хирургической практике [2], кардиологии [3, 4], неврологии [5, 6], в спортивной и экстремальной медицине [7] и многих других областях [8].

Среди антигипоксических препаратов можно выделить три основные структурные группы, одну из которых составляют кислоты и их производные, участвующие в цикле Кребса, другая группа включает разнообразные полифенольные соединения, и третья – производные азотистых гетероциклов [9]. Последняя группа, к которой относятся, в том

числе и рассматриваемые в настоящем обзоре виолуровые кислоты, наиболее разнообразна. В нее входят «классические» антигипоксанта, такие как амтизол [10] (производное тиадиазола, имеющее статус эталонного антигипоксанта [11]), мексидол [12], цитофлавин [13] (производные пиридина), триметазидин [14] (производное пиперазина). Антигипоксические свойства, в сочетании, как правило, с антиоксидантными и актопротекторными, в той или иной степени проявляют производные бензиимидазола (бемитил [15, 16]), пиримидина (оксиметилурацил [17]), пирролидина (пирацетам [18]), индола [16], и многие другие группы гетероциклических систем. Однако анализ всего этого списка антигипоксанта не позволяет выявить ни одного препарата, аналогичного виолуровым кислотам – как по своей структуре, так и по химическим свойствам.

Как известно, общими свойствами антигипоксанта, антиоксидантов и актопротекторов являются способность замедлять окислительный метаболизм, снижать интенсивность свободнорадикальных процессов, усиливать процессы гликолиза и улучшать утилизацию кислорода тканями организма [19]. Однако биохимические механизмы достижения этих эффектов весьма сложны, и в зависимости от структуры препарата имеют свой индивидуальный характер. Именно поэтому, при разработке препаратов подобной направленности, наибольший интерес представляют лекарственные кандидаты с оригинальной структурой, посредством которых могут быть задействованы новые, дополнительные механизмы адаптации. В этой связи виолуровые кислоты заслуживают особого внимания как вещества, не имеющие структурных аналогов среди антигипоксанта и прочих адаптогенных средств.

Структурной основой группы служит 5-оксииминопиримидиновый скаффолд, отвечающий за базовые свойства этих молекул. С химической точки зрения они представляют собой органические кислоты средней силы, обладающие выраженными окислительно-восстановительными свойствами и образующие комплексы с катионами металлов. Биологические свойства виолуровых кислот отличаются разнообразием и при этом существенно зависят от природы заместителей у атомов азота $N^1(N^3)$. Так, 1-(4-бромфенил) виолуровая кислота разрешена к использованию в качестве официального препарата для лечения заболеваний печени. Незамещенная виолуровая кислота, ее 1,3-диметилпроизводное и 2-тиовиолуровая кислота являются активными антигипоксантами, обладают свойствами адаптогенов и защищают организм при отравлении нитритами и анилином, а 2-метилтиовиолуровая кислота проявляет лечебное действие при токсическом отеке легких. В ряду *N*-замещенных производных виолуровой и тиовиолуровой кислоты обнаружены вещества, обладающие, интерферон-индуцирующими, гепатопротекторными, нейропротекторными, противоязвенными,

бактериостатическими и противовирусными свойствами. На биохимическом уровне действие виолуратов имеет многоплановый характер, особо отмечается активация механизмов адаптации организма, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты. Все эти свойства, подробно рассматриваемые ниже, характеризует виолуровые кислоты как перспективную область для фармацевтических разработок, основными направлениями которых представляется поиск препаратов антигипоксического, адаптогенного, противоотечного и цитопротекторного действия.

Цель исследования – систематизация литературных данных о виолуровых кислотах и оценка перспектив использования этой группы соединений в разработке фармакологических средств для повышения адаптационных возможностей организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов были использованы российские и зарубежные научные публикации, выявленные в результате поиска. Методы исследований включали обобщение и анализ литературных данных по химии и фармакологии виолуровых кислот. Значения коэффициента липофильности ($\log P$) рассматриваемых веществ оценивали с помощью программного пакета ACD Labs 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Номенклатура и химические свойства виолуровых кислот. 5-Оксиимино-барбитуровую кислоту, или, согласно номенклатуре ИЮПАК, 5-(гидроксиимино)пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион, традиционно называют виолуровой кислотой. Свое название это вещество получило в связи с характерной фиолетовой окраской ее водно-щелочных растворов. *N*-Замещенные производные и 2-тиоаналоги этой группы называют виолуровыми кислотами (ВК), а соли – виолуратами. Общая химическая структура ВК и виолуратов изображена на рисунке 1.

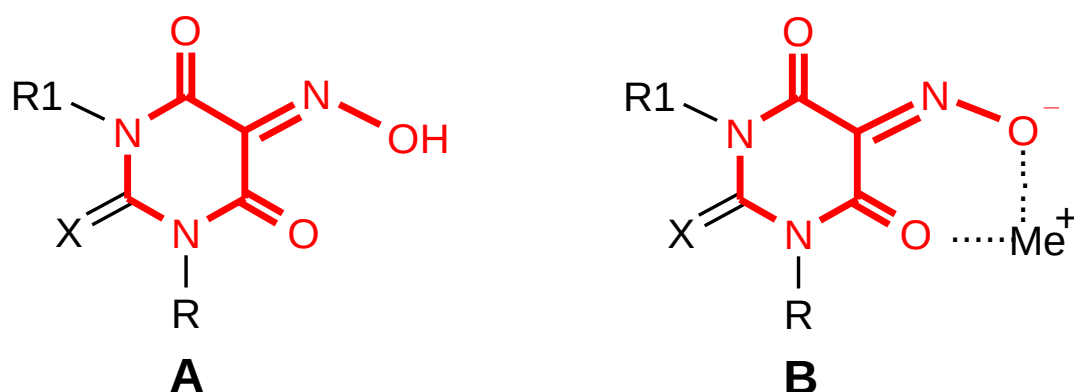


Рисунок 1 – Виолуровые кислоты (А) и их соли (В), где X = O или S; R, R1 = алкил или арил; Me⁺ – катион металла. Скаффолд выделен красным цветом, заместители – черным

Впервые виолуровая кислота ($R, R_1 = H, X = O$, рис. 1) была синтезирована А. Байером путем нитрозирования барбитуровой кислоты [19]. Другим известным методом получения виолуровой кислоты является реакция аллоксана с гидроксиламином [20]. *N*-Замещенные ВК получали нитрозированием соответствующих барбитуровых кислот [21, 22].

Кисотно-основные свойства. ВК и их 2-тиоаналоги — тиовиолуровые кислоты (ТВК) ($X = S$, рис. 1) представляют собой кислоты средней силы ($pK_a \approx 4.5$) [23], поэтому при физиологических значениях pH они ионизируются, переходя в анионную форму. По своей прототропной структуре незамещенная виолуровая кислота имеет сходство с пиримидиновыми основаниями ДНК, и по данным современных расчетов она способна, аналогично нуклеозидам, образовывать водородные связи с комплементарными молекулами [24].

Физико-химические параметры. Виолуровая кислота и большинство ее производных являются полярными гидрофильными веществами. Расчет коэффициента липофильности для незамещенной ВК дает значение $\log P (-2.05) \pm 0.66$; у большинства описанных в литературе *N*-замещенных ВК этот показатель лежит в пределах $(-1 - 0)$, и лишь у наиболее липофильного производного данного скаффолда — 1,3-дициклогексилвиолуровой кислоты он выше единицы $\log P (1.60 \pm 0.69)$. Молекулярные массы известных ВК лежат в диапазоне от 157 до 340 Да, что в сочетании с их гидрофильностью и кислотно-основными свойствами позволяет подобным молекулам легко проникать через клеточные мембраны, и согласно общим представлениям [25], ВК по своим физико-химическим параметрам соответствуют веществам, перспективным для фармацевтических разработок.

Комплексообразование. Как известно, ВК образуют окрашенные комплексы с катионами металлов, в связи, с чем незамещенная ВК, 1,3-диметилвиолуровая и 2-тиовиолуровая кислоты ранее использовались в неорганическом анализе [26] и в биохимических исследованиях [27] для определения щелочных, щелочноземельных и других металлов [28]. В настоящее время ВК практически утратили свое значение как аналитические реагенты, однако с биологической точки зрения их комплексообразующие свойства [29] напротив, приобретают повышенный интерес. Связывание в организме с такими металлами, как железо, кобальт, цинк, кальций может рассматриваться как один из ключевых биохимических механизмов реализации фармакологических эффектов виолуратов.

Окислительно-восстановительные свойства. Важной химической особенностью ВК является их выраженные окислительно-восстановительные свойства, причем эти вещества, в зависимости от условий, могут выступать как в качестве восстановителей, так и окислителей [23]. Благодаря таким свойствам, ВК могут встраиваться в биохимические цепочки редокс-превращений, оказывая воздействие на энергетические и защитные системы организма.

Все вышеотмеченные свойства ВК имеют прямое отношение к их биологической активности, рассматриваемой ниже.

Биологическая активность виолуровых кислот. В литературе описано в общей сложности до 60 производных и аналогов виолуровой кислоты, из которых для 25 веществ имеется хотя бы один пример количественной оценки биологической активности. Структуры наиболее интересных производных приведены на рисунке 2.

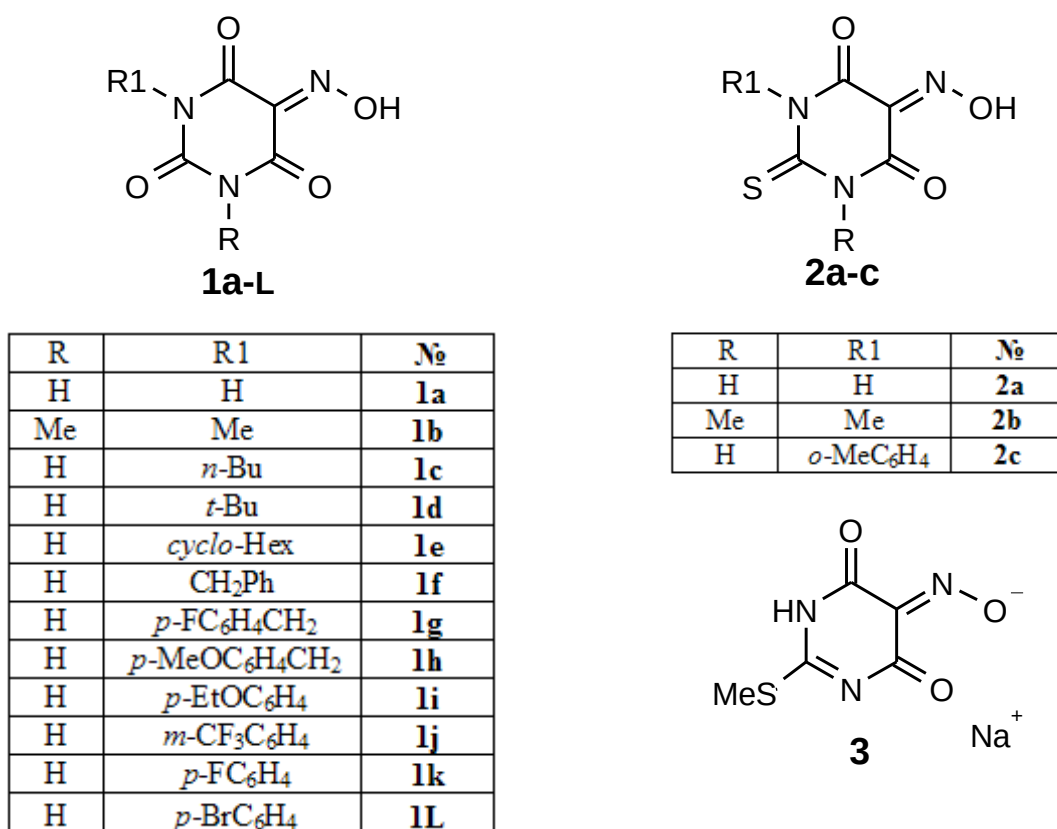


Рисунок 2 – Производные виолуровой кислоты с экспериментально подтвержденной биологической активностью

Незамещенная виолуровая (**1a**) и 2-тиовиолуровая (**2a**) кислоты обладают выраженной токсичностью: для ВК LD₅₀=125 мг/кг, для ТВК – 75 мг/кг (внутрибрюшинно, мыши [30]). Еще одним недостатком этих низших членов ряда, является их низкая водорастворимость, что затрудняет создание парентеральной формы.

Более перспективными кандидатами для фармацевтических разработок выглядят *N*-замещенные производные ВК и ТВК (рис. 2). Появление алкильных заместителей при атомах азота N1(3) приводит к изменению липофильности, растворимости, кислотности и других параметров молекул, влияющие на фармакологическую активность. При этом получаемые производные отличаются не только уровнем активности, но и демонстрируют качественно новые биологические свойства. Основные виды фармакологической активности, выявленные у представителей данной группы, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Фармакологические свойства виолуровой кислоты **1a** и ее производных по данным работ [31-41]

Виды активности	Производные виолуровых кислот										
	1a, 1b	1c	1d	1e	1f	1g, 1h, 1i	1j, 1k	1L	2b	2c	3
Анальгетическая	—									+	
Антигипоксическая	+	+ *									
Противоотечная	±										+
Гепатопротекторная				+			+	+			
Нейропротекторная	+	+ *									
Транквилизирующая	+						+				
Стрессопротекторная				±			+				
Гипогликемическая							+				
Индукция интерферона			+		+		+			+	
Противотуберкулезная						—			+		
Антихламидиозная			+	+		+				+	
Противовирусная			+	±	±	±	+	±		+	
Антимикробная	+	+			+						
Примечания. + Высокий уровень активности; ± умеренный уровень активности; — нет активности; пустая графа – нет данных; * вещество исследовано в составе цинкового комплекса											

Антимикробные свойства. Исторически первой биологической оценкой виолуровой кислоты следует считать микробиологические исследования. В 1970 г. незамещенная ВК (**1a**) была заявлена в качестве альгицидного, антимикробного и фунгицидного агента [31]. Высокая альгицидная активность была продемонстрирована на водорослях *Scenedesmus*, *Plectonema*, *Anabaena*, *Ankistrodesmus*, *Oscillatoria*, *Coccochromis*, *Chlamydomonas*, *Lyngbya*, *Synura*, *Chlorella*, антимикробные свойства – на видах *Xanthomonas* и *Erwinia*. Позже было показано, что виолуровые кислоты ингибируют фермент уреазу грибов, в связи с чем группа производных кислоты **1a** была

запатентована в качестве средств для устранения неприятного запаха сантехнических устройств [32].

1,3-Диметил-2-тиовиолуровая кислота **2b** в экспериментах *in vitro* проявила ингибирующее действие по отношению к микобактериям туберкулеза *M. smegmatis* и *M. tuberculosis* [33]. Минимальная ингибирующая концентрация соединения **2b**, составляла 3.1 мг/л и 12.5 мг/л, соответственно. Интересно отметить, что у других исследованных производных виолуровой кислоты противотуберкулезного действия не было выявлено, то есть в данном случае имеет место некий аномальный «всплеск» активности, что, впрочем, не исключает возможности обнаружения подобных свойств у новых, еще не изученных аналогов этой группы.

Помимо антимикробной активности, ряд производных обладает выраженным антихламидиозным действием в отношении *Chlamydia trachomatis*. Вещества испытывались на клеточных культурах, оценивалось процентное количество зараженных клеток. Действующая концентрация исследуемых веществ составляла 100 мг/л, в качестве положительного контроля использовался ципрофлоксацин в такой же концентрации. Наиболее активными оказались 1-(2-метилфенил)-2-тиовиолуровая **2c** и 1-(4-фторфенил) виолуровая **1j** кислоты, защищавшие соответственно 60% и 65% клеток, превосходя ципрофлоксацин, который обеспечивал 50% защиты.

Антигипоксическая активность. Соединения **1a**, **1b** и **2a** в экспериментах на животных, начатых в 80-х годах XX века, проявили себя как активные антигипоксанта, по эффективности превосходя препарат сравнения – амтизол. При гипобарической гипоксической гипоксии они увеличивали время жизни мышей в 2-3 раза, при гиперкапнической – в 1.3-1.6 раза, а при гемической гипоксии, вызванной абсолютно смертельной дозой нитрита натрия, все животные выживали [30].

Механизм антигипоксического действия ВК подробно изучался на биохимическом уровне. В диссертации А.Т. Бурбелло было показано, что соединения **1a**, **1b**, **2a** являются активными антиоксидантами, снижают ацидоз, нормализует ионный и кислотно-щелочной баланс крови, стабилизируют мембраны эритроцитов и повышают сродство гемоглобина к кислороду [30]. Кроме того, при систематическом введении виолуровой кислоты **1a** отмечается тенденция к повышению неспецифической резистентности организма у животных [30], что может служить признаком адаптогенного действия, весьма редкого для веществ синтетического происхождения.

В работе [34] показано, что незамещенная ВК и ее производные обладают свойством стабилизировать гемоглобин, препятствуя его окислению в метгемоглобин на

моделях *in vitro*. Это свойство также может лежать в основе одного из биохимических механизмов реализации антигипоксического эффекта виолуровых кислот.

Из высших гомологов на предмет антигипоксической активности исследовалась 1-бутилвиолуровая кислота **1c**: ее цинковый комплекс был заявлен в качестве антидота угарного газа [35, 36]. Защитное действие этого комплекса было выше, чем у известного препарата Ацизола, при этом его токсичность была ниже, чем у Ацизола.

Гепатопротекторная активность. Первым и пока единственным разрешенным к применению лекарственным препаратом, разработанным на основе производного виолуровой кислоты, является 1-(4-бромфенил)-5-(гидроксиимино) пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион, или 1-(4-бромфенил)виолуровая кислота (**1L**). Это вещество зарегистрировано в качестве гепатопротекторного средства «Неогеп», которое применяется перорально в виде капсул [37]. В патенте [38] заявлены также водорастворимые солевые гепатопротекторы **1L**. Выраженными гепатопротекторными свойствами обладают также производные **1e** и **1k**, которые по своей активности сопоставимы с силумарином [33].

Анальгетическая активность. У низших членов ряда – производных **1a**, **1b**, **2a**, не выявлено анальгетических свойств, однако высшие члены ряда в той или иной степени обладают обезболивающим действием. Так, 1-(2-метилфенил)-2-тиовиолуровая кислота **2c** проявляет анальгетическую активность в дозе 30 мг/кг, незначительно уступая морфину в дозе 2 мг/кг [33].

Нейропротекторные свойства. В диссертации А.Т. Бурбелло [30] отмечен ряд психотропных эффектов, проявляемых виолуровой **1a** и 1.3-диметилвиолуровой **1b** кислотами. Данные вещества оказывали нормализующее и психостабилизирующее действие у крыс после отравления нитритами и анилином, снижали судорожные эффекты, а также оказывали умеренное психостимулирующее действие. В работе [39] было исследовано нейропротекторное действие цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты (**1c**) у крыс в период реабилитации после отравления тиопенталом натрия. Применение **1c** позволило устранить дисбаланс между про- и антиоксидантными системами в отдаленном периоде за счет активации ферментов антиоксидантной системы и снижения активности свободно-радикального окисления, что свидетельствовало о возможности использования этого вещества для лечения отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами.

В работе [40] было установлено, что 1-бутилвиолуровая кислота **1c**, использованная в составе цинкового комплекса, устраняет ингибирующее действие 2-

(диметиламинометил)фенилового эфира диметилкарбаминовой кислоты на пролиферацию культуры ткани печени. Полученные данные доказывают эффективность применения комплекса **1с** в качестве препарата фармакологической коррекции последствий воздействия судорожных ядов, а также создают базу для его дальнейшего изучения.

Транквилизирующее и стрессопротекторное действие. По данным диссертации А.Т. Бурбелло [30], незамещенная виолуровая кислота **1а** оказывает антидепрессантное и транквилизирующее действие, потенцирует снотворные эффекты барбитала и хлоралгидрата. В патенте [33] было заявлено, что некоторые ее производные, такие как 1-(3-трифторметилфенил) виолуровая кислота **1j** и 1-(4-фторфенил)виолуровая кислота **1k** при пероральном введении в дозе 300 мг/кг оказывают психодепрессивное действие, сопоставимое по уровню активности с галоперидолом. Таким образом, в ряду виолуровых кислот могут встречаться как психодепрессанты, так и вещества с противоположным психостимулирующим эффектом, что очевидно, зависит от природы заместителя при атоме азота N1(3), а также возможно, от дозировки препарата.

По данным патента [33], 1-циклогексилвиолуровая **1е**, 1-(3-трифторметилфенил)виолуровая **1j** и 1-(4-фторфенил)виолуровая **1k** кислоты обладают противоязвенным действием у крыс при испытании на модели водно-иммерсионного иммобилизационного стресса. Исследованные вещества вводили перорально в дозе 20 мг/кг за 30 мин до иммобилизации и погружения их в резервуар с водой, после чего исследовали количество язв на слизистой оболочке желудка. В качестве препарата сравнения использовали хлорпромазин в дозе 20 мг/кг. Наибольшую стрессопротекторную активность среди исследованных виолуровых кислот проявило соединение **1k**, которое было сопоставимо с хлорпромазином.

Гипогликемическая активность. Соединения **1е**, **1j** и **1k**, по данным патента [33], при пероральном введении в дозе 100 мг/кг снижают содержание глюкозы в крови крыс. Гипогликемическую активность исследованных соединений можно назвать умеренной, так как они заметно уступают стандарту – глибенкламиду, однако это свойство виолуровых кислот, являющееся, по-видимому, общим для многих членов ряда, может играть немаловажную роль в системном действии этих соединений.

Индукция интерферона. Производные ВК оказались активными индукторами синтеза интерферонов, что было показано на первичной культуре человеческих лимфоцитов в эксперименте *in vitro* [33]. По уровню интерферон-индуцирующей активности исследованные соединения (таблица 1) значительно превосходили стандартный индуктор – циклоферон. Наибольшую активность проявили 1-

бензилвиолуровая (**1f**), 1-(3-трифторметилфенил)виолуровая (**1j**) и 1-(2-метилфенил)-2-тиовиолуровая кислота (**2c**) кислоты.

Противовирусная активность. Изучение противовирусной активности серии виолуровых кислот проведено в отношении вируса герпеса простого в экспериментах *in vitro* на культуре клеток Vero [33]. Практически все исследованные производные (таблица 1), в дозах 1, 10 и 100 мг/л проявили заметную противогерпетическую активность. Наиболее эффективными были 1-*трет*-бутилвиолуровая (**1d**), 1-(4-фторфенил)виолуровая (**1k**) и 1-(2-метилфенил)-2-тиовиолуровая кислота (**2c**) кислоты, которые по уровню активности были сопоставимы с ацикловиром, использованным в качестве положительного контроля. Противогерпетическим действием обладает также соединение 1L, (гепатопротекторное средство), хотя по уровню противовирусной активности оно уступает производным **1d**, **1k** и **2c** [33]. С учетом наличия также выраженной интерферон-индуцирующей активности, соединения этого ряда представляются перспективными кандидатами для поиска новых противовирусных средств.

Антидотные свойства виолуровых кислот. Незамещенная ВК (**1a**) была предложена в качестве антидотного средства при отравлениях нитритом натрия, анилином и другими нитросоединениями (испытания на мышах, крысах и кошках) [30]. По своей антидотной эффективности вещества **1a** и **1b** превосходили действие метиленового синего и известных антиоксидантов: унитиола, аскорбиновой кислоты и токоферола ацетата.

2-Метилтиовиолуровая кислота (**3**) проявила защитное действие при токсическом отеке легкого, вызванного окислами азота [41]. Введение производного **3** после индуцирования отека легкого у крыс давало 60% выживания животных, при 100%-ной гибели в контроле. Антидотный эффект наблюдался как при профилактическом, так и лечебном введении вещества **3**, тогда как препараты сравнения (унитиол, аскорбиновая кислота) были малоэффективны.

Заключение

Данные литературы характеризуют виолуровые кислоты как привлекательные объекты для фармакологических разработок, при том, что потенциал химического и фармакологического разнообразия в этом ряду далеко еще не исчерпан, а подробному исследованию подвергнута лишь малая доля от общего числа теоретически возможных производных. Для соединений данного ряда, по-видимому, характерны общие системные эффекты, в частности антиоксидантное, мембранопротекторное, цитопротекторное действие, что делает их хорошей платформой для получения препаратов, направленных на повышение защитных функций организма. В связи с этим можно ожидать, что

дальнейшие исследования в этой области приведут к обнаружению новых антигипоксантов, пульмонопротекторов, актопротекторов и других фармацевтических средств.

Список использованных источников

- 1 Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине. *Анестезиология и реаниматология*. 1998; 2: 50–55 .
- 2 Староконь П.М., Ханевич М.Д. Антигипоксанты в хирургии: перспективы развития. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2022; 5(3): 56–62.
- 3 Оганов Р.Г. Положительный опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении кардиологических больных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16(5): 91–94 .
- 4 Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12(2): 112–114 .
- 5 Шамрей В.К., Курасов Е.С., Нечипоренко В.В. и др. Возможности применения Мексидола в комплексной терапии психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(5): 160–164.
- 6 Головки А.И., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В. и др. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов. *Medline.ru*. 2022; 23: 385–419.
- 7 Oliynyk S., Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Biomolecules and Therapeutics*. 2012; 20(5): 446–456.
- 8 Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А. и др. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012; 90(9): 63–68.
- 9 Зарубина И.В., Шабанов П.Д. *Молекулярная фармакология антигипоксантов*. СПб : Издательство Н-Л; 2004.
- 10 Михеев В.В., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Влияние амтизола на межполушарную асимметрию головного мозга мышей линии SHR при гиперкапнической гипоксии. *Асимметрия*. 2011; 5(3): 23–34.
- 11 Лукьянова Л.Д. ред. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств*. М.: 1990.
- 12 Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(12): 86–90.
- 13 Машковский М. Д. *Лекарственные средства*. 16-е изд. М.: Новая волна; 2012.

- 14 Шилов А.М., Осия А.О. Антигипоксантаы и антиоксиданты с метаболическим действием (триметазидин) при ишемической миокардиопатии. *Русский медицинский журнал*. 2010; 10: 663–667.
- 15 Petr D.Sh., Zarubina I.V. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019; 17(1): 7–16.
- 16 Марышева В.В. Антигипоксантаы аминотиолового ряда. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2007; 5(1): 17–28.
- 17 Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В. и др. Морфологические особенности гепатопротекторного действия антигипоксантаов при остром поражении печени тетраклорметаном в эксперименте. *Токсикологический вестник*. 2019; 1(154): 43–48.
- 18 Шустов Е.Б., Каркищенко В.Н., Семёнов Х.Х. и др. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием. *Биомедицина*. 2015; 1: 18–23.
- 19 Baeyer A. Untersuchungen über die Harnsäuregruppe. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1863; 127(2): 199–236.
- 20 Liebing P., Stein F., Hilfert L. et al. Synthesis and Structural Investigation of Brightly Colored Organoammonium Violurates. *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*. 2019; 645: 36–43.
- 21 Biltz H., Sedlatscheck K. 5-Nitro-barbitursäuren. *Chem. Ber*. 1924; 57(2): 339–349.
- 22 Piloty O., Finckh K. Ueber die Harnsäuregruppe. *Leib. Ann*. 1904; 333(1): 22–71.
- 23 Слесарев В. И. Алкилирование и прототропные превращения полифункциональных оксипиримидинов. Автореферат дисс. д.х.н. Санкт-Петербург, 1992.
- 24 Bonacin J.A., A. Formiga L.B., de Melo V.H.S. et al. Vibrational spectra and theoretical studies of tautomerism and hydrogen bonding in the violuric acid and 6-amino-5-nitrosouracil system. *Vibrational Spectroscopy*. 2007; 44: 133–141.
- 25 Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 46(1–3): 3–26.
- 26 Тейлор М.Э., Робинсон Р.Дж. Использование 1,3-диметилвиолуровой кислоты при спектрофотометрическом титровании щелочных и щелочноземельных солей. *Аналитическая химия*. 1962; 34(4): 533–536.
- 27 Muraca R.F. Photometric determination of sodium in blood serum with violuric acid. *Chemist Analyst*. 1955; 44: 38–42.

28 Bojarski J.T., Mokrosz J.L., Barton A.J. et al. Recent Progress in Barbituric Acid Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Ed. by Katritzky A.R.). 1985; 38: 229–297.

29 Lorenz V., Liebing P., Engelhardt F. et al. Review: the multicolored coordination chemistry of violurate anions. *Journal of Coordination Chemistry*. 2019; 72 (1): 1–34.

30 Бурбелло А.Т. Производные барбитуровой кислоты – новый класс соединений для профилактики и лечения отравлений нитросоединениями. Автореферат дисс. д.м.н. Санкт-Петербург, 1991.

31 Douros J., Kerst A. Use of violuric acid as a fungicide or bactericide. Patent US 3728461A.

32 Na H.C., Howard-Nordan K.S., Bush R.D. Toilet bowl cleaners containing urease inhibitors. Patent US WO 96/40856.

33 Ашкинази Р.И. N-Замещенные производные 5-оксииминобарбитуровой кислоты: патент РФ № 2188196.

34 Шугалей И.В., Целинский И.В., Краснов К.А. и др. Ингибирующее действие производных виолуровой кислоты в реакции окисления оксигемоглобина нитрит-ионом. *Журнал общей химии*. 1993; 63(7): 1646–1650.

35 Краснов К.А., Мелихова М.В., Баринов В.А. Антидот окиси углерода: патент РФ № 2581467.

36 Вакуненкова О.А., Краснов К.А., Рожко М.А. и др. Экспериментальное обоснование поиска новых средств антидотной защиты при отравлениях угарным газом. В сборнике: *Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечение профессионально обусловленных заболеваний»*. Сочи; 2016: 47–48.

37 Государственный реестр лекарственных средств. М.: Минздрав России, Фонд фармацевтической информации; Регистрационное удостоверение ЛП-004447 от 01.09 2017. <https://grls.pharm-portal.ru/grls/72353fc1-f30f-4ce6-87b0-085a5e8c4994#summary>

38 Тец В.В., Тец Г.В., Краснов К.А. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью: пат. 2595868 Рос. Федерация: МПК А61К 31/513, А61Р 1/16 (2006.01); № 2015111184/15

39 Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А. и др. Влияние виолуровой кислоты на антиоксидантную систему в отдаленный период после отравления тиопенталом натрия. *Medline.ru*. 2021; 22: 551–561.

40 Колбасова Т.А., Чалисова Н.И., Егозова Е.С. и др. Оценка эффективности цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты для фармакологической коррекции

последствий цитотоксического действия судорожных ядов. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(1): 18–23.

41 Бурбелло Ф.Т., Денисенко П.П., Слесарев В.И. и др. Натриевая соль 2-метилтиовиюлоуровой кислоты, проявляющая противоотечную активность. Авт. свидетельство СССР N 4774701; 1989.

References

- 1 Smirnov A.V., Krivoruchko B.I. Antigipoksanty v neotlozhnoj medicine. *Anesteziologija i reanimatologija*. 1998; 2: 50–55 .
- 2 Starokon' P.M., Hanevich M.D. Antigipoksanty v hirurgii: perspektivy razvitija. *Gospital'naja medicina: nauka i praktika*. 2022; 5(3): 56–62.
- 3 Oganov R.G. Polozhitel'nyj opyt primeneniya jetilmetilgidroksipiridina sukcinata v lechenii kardiologicheskikh bol'nyh. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2017; 16(5): 91–94 .
- 4 Shilov A.M. Antigipoksanty i antioksidanty v kardiologicheskoj praktike. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004; 12(2): 112–114 .
- 5 Shamrej V.K., Kurasov E.S., Nechiporenko V.V. i dr. Vozmozhnosti primeneniya Meksidola v kompleksnoj terapii psicheskikh rasstrojstv. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(5): 160–164.
- 6 Golovko A.I., Batocyrenova E.G., Komov Ju.V. i dr. Obzor lekarstvennyh preparatov dlja korrekcii narushenij cns, razvivshihsja v rezul'tate dejstviya nejrotoksikantov. *Medline.ru*. 2022; 23: 385–419.
- 7 Oliynyk S., Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Biomolecules and Therapeutics*. 2012; 20(5): 446–456.
- 8 Okovityj S.V., Suhanov D.S., Zaplutanov V.A. i dr. Antigipoksanty v sovremennoj klinicheskoy praktike. *Klinicheskaja medicina*. 2012; 90(9): 63–68.
- 9 Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekuljarnaja farmakologija antigipoksantov*. SPb : Izdatel'stvo N-L; 2004.
- 10 Miheev V.V., Marysheva V.V., Shabanov P.D. Vlijanie amtizola na mezhpolusharnuju asimmetriju golovnogogo mozga myshej linii SHR pri giperkapnicheskoy gipoksii. *Asimmetrija*. 2011; 5(3): 23–34.
- 11 Luk'janova L.D. red. Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu izucheniju preparatov, predлагаемых dlja klinicheskogo izuchenija v kachestve antigipoksicheskikh sredstv. M.: 1990.
- 12 Voronina T.A. Meksidol: spektr farmakologicheskikh jeffektov. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112(12): 86–90.
- 13 Mashkovskij M. D. Lekarstvennye sredstva. 16-e izd. M.: Novaja volna; 2012.
- 14 Shilov A.M., Osija A.O. Antigipoksanty i antioksidanty s metabolicheskim dejstviem (trimetazidin) pri ishemicheskoy miokardiopatii. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2010; 10: 663–667.

- 15 Petr D.Sh., Zarubina I.V. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019; 17(1): 7–16.
- 16 Marysheva V.V. Antigipoksanty aminotiolovogo rjada. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2007; 5(1): 17–28.
- 17 Repina Je.F., Husnutdinova N.Ju., Timasheva G.V. i dr. Morfologicheskie osobennosti gepatoprotektornogo dejstvija antigipoksantov pri ostrom porazhenii pecheni tetrahlormetanom v jeksperimente. *Toksikologicheskij vestnik*. 2019; 1(154): 43–48.
- 18 Shustov E.B., Karkishhenko V.N., Semjonov H.H. i dr. Poisk zakonomernostej, opredelajushhih antigipoksicheskuju aktivnost' soedinenij s nootropnym i nejroprotektornym dejstviem. *Biomedicina*. 2015; 1: 18–23.
- 19 Baeyer A. Untersuchungen über die Harnsäuregruppe. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1863; 127(2): 199–236.
- 20 Liebing P., Stein F., Hilfert L. et al. Synthesis and Structural Investigation of Brightly Colored Organoammonium Violurates. *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*. 2019; 645: 36–43.
- 21 Biltz H., Sedlatscheck K. 5-Nitro-barbitursäuren. *Chem. Ber*. 1924; 57(2): 339–349.
- 22 Piloty O., Finckh K. Ueber die Harnsäuregruppe. *Leib. Ann*. 1904; 333(1): 22–71.
- 23 Clesarev V. I. Alkilirovanie i prototropnye prevrashhenija polifunkcional'nyh oksipirimidinov. Avtoreferat diss. d.h.n. Sankt-Peterburg, 1992.
- 24 Bonacin J.A., A. Formiga L.B., de Melo V.H.S. et al. Vibrational spectra and theoretical studies of tautomerism and hydrogen bonding in the violuric acid and 6-amino-5-nitrosouracil system. *Vibrational Spectroscopy*. 2007; 44: 133–141.
- 25 Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 46(1–3): 3–26.
- 26 Tejlor M.Je., Robinson R.Dzh. Ispol'zovanie 1,3-dimetilviolurovoj kisloty pri spektrofotometricheskom titrovanii shhelochnyh i shhelochnozemel'nyh solej. *Analiticheskaja himija*. 1962; 34(4): 533–536.
- 27 Muraca R.F. Photometric determination of sodium in blood serum with violuric acid. *Chemist Analyst*. 1955; 44: 38–42.
- 28 Bojarski J.T., Mokrosz J.L., Barton A.J. et al. Recent Progress in Barbituric Acid Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry (Ed. by Katritzky A.R.)*. 1985; 38: 229–297.
- 29 Lorenz V., Liebing P., Engelhardt F. et al. Review: the multicolored coordination chemistry of violurate anions. *Journal of Coordination Chemistry*. 2019; 72 (1): 1–34.
- 30 Burbello A.T. Proizvodnye barbiturovoj kisloty – novyj klass soedinenij dlja profilaktiki i lechenija otravlenij nitrosoedinenijami. Avtoreferat diss. d.m.n. Sankt-Peterburg, 1991.
- 31 Douros J., Kerst A. Use of violuric acid as a fungicide or bactericide. Patent US 3728461A.

32 Na H.C., Howard-Nordan K.S., Bush R.D. Toilet bowl cleaners containing urease inhibitors. Patent US WO 96/40856.

33 Ashkinazi R.I. N-Zameshennyye proizvodnyye 5-oksiiminobarbiturovoj kisloty: patent RF № 2188196.

34 Shugalej I.V., Celinskij I.V., Krasnov K.A. i dr. Ingibirujushhee dejstvie proizvodnyh violurovoj kisloty v reakcii okisleniya oksigemoglobina nitrit-ionom. *Zhurnal obshhej himii*. 1993; 63(7): 1646–1650.

35 Krasnov K.A., Melihova M.V., Barinov V.A. Antidot okisi ugleroda: patent RF № 2581467.

36 Vakunenkov O.A., Krasnov K.A., Rozhko M.A. i dr. Jeksperimental'noe obosnovanie poiska novyh sredstv antidotnoj zashhity pri otravlenijah ugarnym gazom. V *sbornike: Sbornik materialov IV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye problemy diagnostiki i lechenie professional'no obuslovlennyh zabolevanij»*. Sochi; 2016: 47–48.

37 Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. M.: Minzdrav Rossii, Fond farmacevticheskoy informacii; Registracionnoe udostoverenie LP-004447 ot 01.09 2017. <https://grls.pharm-portal.ru/grls/72353fc1-f30f-4ce6-87b0-085a5e8c4994#summary>

38 Tec V.V., Tec G.V., Krasnov K.A. Lekarstvennoe sredstvo s gepatoprotektoornoj aktivnost'ju: pat. 2595868 Ros. Federacija: MPK A61K 31/513, A61P 1/16 (2006.01); № 2015111184/15

39 Kostrova T.A., Batocyrenova E.G., Zolotoverhaja E.A. i dr. Vlijanie violurovoj kisloty na antioksidantnuju sistemu v otdalennyj period posle otravlenija tiopentalom natrija. *Medline.ru*. 2021; 22: 551–561.

40 Kolbasova T.A., Chalisova N.I., Egozova E.S. i dr. Ocenka jeffektivnosti cinkovogo kompleksa 1-butilviolurovoj kisloty dlja farmakologicheskoy korrekcii posledstvij citotoksicheskogo dejstvija sudorozhnyh jadov. *Toksikologicheskij vestnik*. 2023; 31(1): 18–23.

41 Burbello F.T., Denisenko P.P., Slesarev V.I. i dr. Natrievaja sol' 2-metiltioviolurovoj kisloty, projavljajushhaja protivoootechnuju aktivnost'. Avt. svidetel'stvo SSSR N 4774701; 1989.