

УДК [616.36-008-02:615.9:547.562.33]:547.854.4-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА НА МОДЕЛЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ: ОБЗОР

¹Мышкин В.А., ²Еникеев Д.А., ²Срубиллин Д.В., ³Гимадиева А.Р.

¹Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Уфа

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

³Уфимский институт химии РАН, Уфа, e-mail: enikeyev@mail.ru

Обзор посвящен роли антиоксидантов пиримидиновой структуры в преодолении гепатотоксичности стойких органических загрязнителей. Особое внимание уделено оксиметилурацилу (5-гидрокси-6-метилурацил). Обобщены результаты экспериментальных исследований антиоксидантных свойств и гепато-защитных эффектов производных 6-метилурацила и их комплексных соединений с сукцинатом, аскорбатом, фумаратом, глутатионом и ацетилцистеином на моделях поражения печени хлорированными углеводородами и ПХБ-содержащими препаратами «совтол-1» и «совол». Оксиметилурацил не уступает по выраженности гепатозащитного действия эталонному гепатопротектору силимарину на моделях поражения печени тетрахлорметаном, ПХБ-содержащим препаратом «совтол-1» и превосходит его на моделях поражения печени дихлорэтаном и сочетанием «совтол-1» + этанол.

Ключевые слова: гепатотоксичность, оксидативный стресс, производные пиримидина, гепатотоксиканты, оксиметилурацил, антиоксиданты, перекисное окисление липидов.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF PYRIMIDINE DERIVATIVES USING MODELS OF THE TOXICALLY DAMAGED LIVER: A REVIEW

¹Myshkin V.A., ²Enikeyev D.A., ²Srubilin D.V., ³Gimadieva A.R.

¹Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa

²Bashkirian State Medical University, Ufa

³Institute of Organic Chemistry of Ufa RAS Scientific Centre, Ufa, e-mail: enikeyev@mail.ru

The review focuses on the role of antioxidants of pyrimidine patterns in overcoming hepatotoxicity of persistent organic pollutants. Special attention is paid to oxymethyluracil (5-hydroxy-6-methyluracil). The experimental results of studies on antioxidant properties and hepatoprotective effects of 6-methyluracil derivatives and their complex compounds with succinate, ascorbate, fumarate, glutathione and acetylcysteine using the liver damage models induced by chlorinated hydrocarbons and PCB-containing agents "sovtol-1" and "sovol" have been summarized. According to the intensity of hepatoprotective effects oxymethyluracil does not yield to the hepatoprotector "silimarine" using the models of liver damage caused by tetrachlormethane, PCB-containing agent "sovtol-1" and surpasses it in liver damage models induced by dichloromethane and the combination of "sovtol-1" + ethanol.

Keywords: hepatotoxicity, oxidative stress, pyrimidine derivatives, hepatotoxicity, oxymethyluracil, antioxidants, lipid peroxidation.

Гепатотоксичность – это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения печени [24,69]. Гепатотоксичностью обладают природные соединения, продуцируемые растениями, грибами, микроорганизмами, минералы, продукты химической и фармацевтической промышленности, отходы этих видов производственной деятельности, однако лишь некоторые из числа перечисленных, к которым порог чувствительности печени существенно ниже чем других органов и систем условно могут быть названы гепатотоксикантами [69,90]. Наиболее важное токсикологическое значение имеют хлорированные углеводороды и полихлорированные бифенилы.

Высокая чувствительность печени к химическим соединениям определяется несколькими обстоятельствами.

Во-первых, печень – это первый орган, стоящий на пути ксенобиотика, резорбированного во внутренние среды организма. Во-вторых, печень – это основной орган, ответственный за метаболизм чужеродных веществ. Поскольку биопревращение ксенобиотика сопряжено с образованием высоко реакционноспособных промежуточных продуктов и инициацией свободнорадикальных процессов, в ходе метаболизма весьма вероятно повреждение органа.

Проведение гигиенических мероприятий позволило существенно оздоровить условия труда на производстве, поэтому случаи острых токсических поражений печени редки. Однако подострое и хроническое поражение печени отмечают достаточно часто [47,90].

Изменения со стороны органа у лиц, подвергшихся воздействию токсиканта, могут быть трудно диагностируемы. Рутинные ме-

тоды исследования порой оказываются недостаточно чувствительными, чтобы выявить неблагоприятный эффект от длительного действия производственного токсиканта.

В таких случаях патологию логично выявить только с помощью специальных методов диагностики. Поэтому гепатотоксическое действие может развиваться постепенно, в течение нескольких месяцев и даже лет, при этом оставаясь нераспознанным [26].

Клинические проявления токсических поражений печени многообразны – от бессимптомных кратковременных изменений биохимических тестов до длительной желтухи и тяжелой печеночной недостаточности. Литература, посвященная тому вопросу, подтверждает сложность проблемы из-за разнообразия клинического материала [24,88,89], а также из-за взаимосвязанности патологических процессов у одного и того же пациента, особенностей генетического полиморфизма ферментов метаболизма ксенобиотиков и связанных с этим вариантов фармакологического ответа [32,88].

Молекулярной основой генетического полиморфизма является наличие мутантных аллелей генов. В организме человека полиморфными являются гены цитохром-зависимых монооксибенов [СУР 4505]: СУР 1/2, СУР 2А6, СУР 2С9, СУР2Д6, СУР2Е [26]. Основными осложнениями гепатотоксичности являются: гепатопатии, токсические гепатиты, фиброз и цирроз печени [18,99]. Чаще других встречаются токсические гепатопатии (повышение активности аминотрансфераз, фосфатаз, гипербилирубинемия) [13,41].

Морфологические проявления гепатотоксичности варьируемы и, как правило, характеризуются гепатоцеллюлярными и холестатическими нарушениями [24,26]. Структурными маркерами гепатотоксичности являются центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз, центробулярные некрозы, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов и интрагепатоцеллюлярный холестаза [13,18]. Различают следующие морфологические варианты поражения печени: некроз гепатоцитов I зоны ацинуса; митохондриальные цитопатии; фиброз; стеатогепатит; поражение сосудов; паренхиматозно-канальцевый холестаза; внутрипротоковый холестаза; склерозирующий холангит [1,13,18]. Механизмы гепатотоксичности галогенированных углеводов связывают с мембраноповрежда-

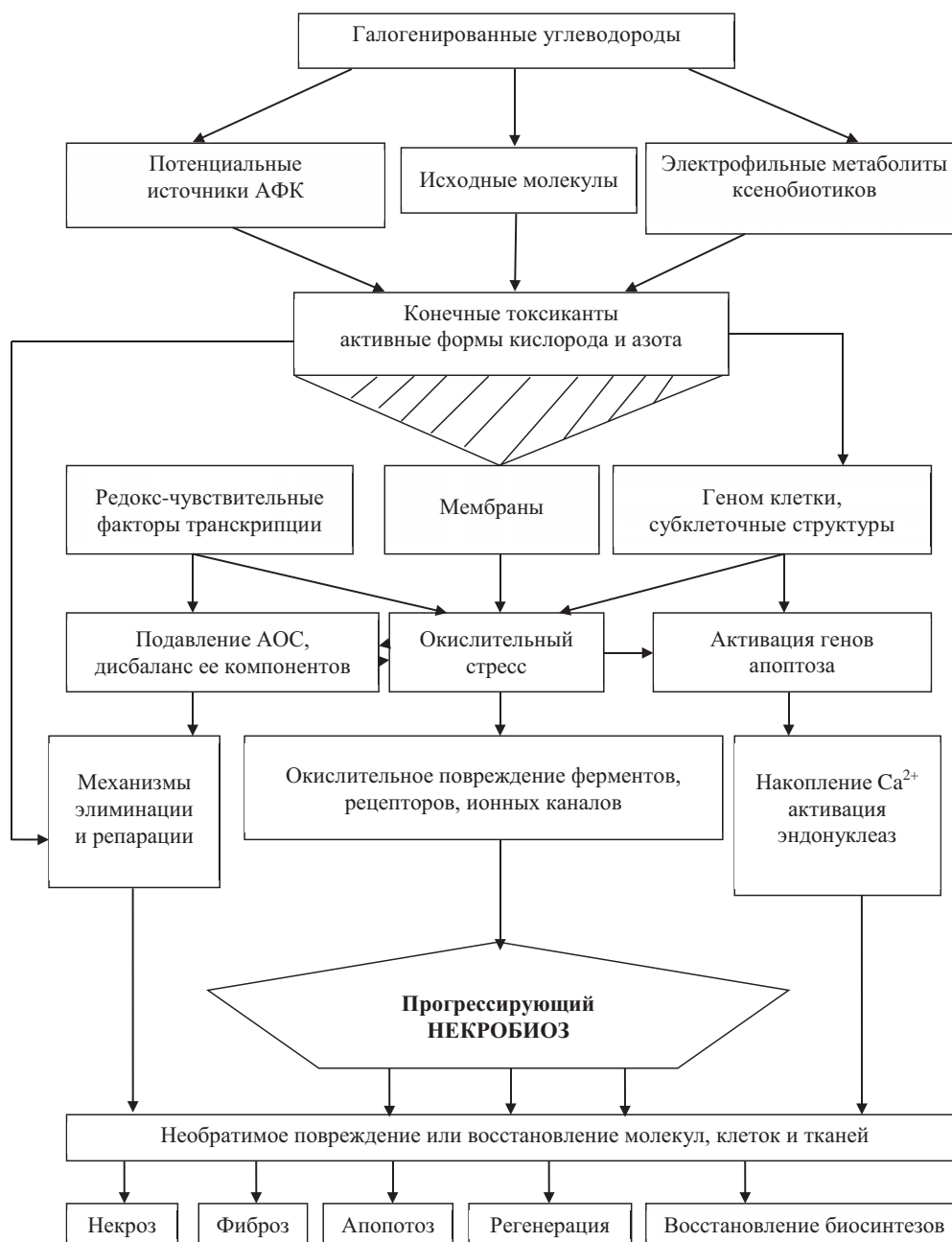
ющим эффектом, который приводит к расстройству функционирования каскада митохондриальных и микросомальных ферментов, участвующих в поддержании гомеостаза клетки, ее репарации и элиминации ксенобиотиков [7,24,26] (рисунок).

Наряду с монооксигенированием системы цитохрома Р-450 катализируют и окислительные реакции с генерацией активных форм кислорода (АФК), [7,24,26]. Поэтому токсиканты, подвергаясь монооксигенированию, преобразуются не только в активные метаболиты, но и проявляют проокислительную активность с которой связывают гепатотоксичность галогенированных углеводов. Токсины, образующиеся в реакциях радикального окисления, индуцируют в ретикулоцитах (клетках Купфера) и нейтрофилах кислородный «взрыв» образования АФК и высвобождение цитокинов, что увеличивает гепатотоксичность.

С учетом современной структуры этиологических факторов, инициирующих развитие острых токсических нарушений печени преобладают этанол и лекарственные препараты [38,77]. В то же время, промышленные токсиканты так же являются самыми распространенными факторами токсического поражения печени у людей [26,47]. Наибольшее значение с токсикологической точки зрения имеют хлорированные углеводороды – тетрахлорметан (ТХМ) и дихлорэтан (ДХЭ). [47].

Механизмы гепатотоксичности ТХМ и ДХЭ связывают с прямым ингибирующим влиянием на клеточные мембраны и мультиферментную систему цитохрома Р-450 зависимых монооксигенез, основная функция которой заключается в превращении гидрофобных липофильных молекул в их полярные водорастворимые аналоги. Образующиеся метаболиты превращаются в еще более полярные и легко экскретируемые соединения при участии ферментных систем II фазы биотрансформации: глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, сульфотрансферазы, эпоксигидролазы, УДФ – глюкуронилтрансферазы, глутатионредуктазы и др. [7,24,26,58].

При участии цитохрома Р-450 в ходе монооксигенирования ксенобиотиков образуются реактивные метаболиты, реализующие специфические эффекты, в то же время осуществляется выведение токсических продуктов из организма путем реакции конъюгирования.



Принципиальная схема патогенного действия галогенированных углеводов с учетом свободно-радикального механизма повреждения

На основании этих представлений сформировано положение о том, что подавление монооксигеназ, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков снижает их биологическую активность не только за счет индукции резистентности, но и в результате неблагоприятного воздействия на метаболические превращения [1,7,24]. Ингибирование монооксигеназ сопровождается увеличением проявлений их токсического действия [1,7,26]. В результате развивается пе-

ченочная недостаточность со снижением детоксицирующей функции печени, что способствует поддержанию в крови высоких концентраций ксенобиотиков и их активированных метаболитов – так формируется порочный круг органических поражений.

Независимо от повреждающего фактора: ТХМ или ДХЭ, одним из первых звеньев цепочки патологических нарушений (токсогенеза) является мембраноповреждающий эффект, который приводит к расстройству

функционирования каскада микросомальных и митохондриальных ферментов, участвующих в поддержании гомеостаза клетки, ее репарации и элиминации ксенобиотиков (или их метаболитов) [65].

Следующим этапом становится нарушение энергообразования в клетке, и как следствие, избыточное образование свободных радикалов, что в свою очередь приводит к двум типичным интегральным механизмам повреждения и гибели клеток: гипоксическому и свободнорадикальному некробиозу. Возникший порочный круг не дает возможности гепатоцитам реализовать механизмы естественной цитопротекции [24,41,65]. С точки зрения фармакологической коррекции, весьма существенной помощью для клеток печени являются два основных принципа:

1) восстановление энергетического обеспечения (энергокоррекция).

2) антиоксидантная цитопротекция.

Таким образом, несмотря на различные этиологические факторы при остром токсическом поражении печени, имеет место цитолиз, обусловленный начальными механизмами гипоксического и свободнорадикального некробиоза [65].

Защитное действие антиоксидантов в отношении клеток печени изучено на различных экспериментальных моделях токсического повреждения печени ТХМ или ПХБ-содержащими препаратами, включая «совол» и «совтол-1» [1,2,14,15,50,54]. Гепатопротективный эффект большинства исследованных продуктов связывают с их антирадикальными свойствами – уменьшением активации ПОЛ и повышением устойчивости клеток печени к свободнорадикальным процессам [55,56,58,60]. Указанный эффект наиболее полно исследован на моделях экспериментального токсического гепатита, гепато-ренального синдрома, индуцированных тетрахлорметаном [66,69,70,90], а также токсической гепатопатии и токсического цирроза печени, индуцированного ПХБ-содержащим препарат «совтол-1» [44,45,46]. Моделируемые с использованием ТХМ экспериментальные поражения печени по биохимическим и морфологическим характеристикам близки к острым поражениям печени различной этиологии у человека [24]. В механизме действия ТХМ на мембраны гепатоцитов одним из ведущих факторов является микросомальное преобразование при участии СУР2Е1, кото-

рое ведет к накоплению свободных радикалов кислорода [24], и активации процессов ПОЛ. Ингибирование окислительного стресса антиоксидантами ограничивает выраженность повреждения печени и депрессию механизмов антиоксидантной защиты [61].

Гепатопротективный эффект антиоксидантов реализуется и в других экспериментальных моделях – токсической гепатопатии и токсического цирроза печени – моделируемого интоксикацией ПХБ-содержащим препаратом «совтол-1», при которой образование свободных радикалов расценивается как лидирующий механизм повреждения печени [41,72]. Механизмы антиоксидантного действия пиримидинов, их молекулярных комплексов, содержащих глицирризиновую кислоту и другие метаболиты активно изучаются нами. Высказывается мнение о способности пиримидинов удалять свободные радикалы и/или осуществлять их инактивацию [70]. Анализ антиоксидантных свойств глицирризиновой кислоты показал, что она не является «ловушкой радикалов», т.е. не обладает прямой (истинной) антирадикальной активностью: K_7 – константа скорости взаимодействия указанного соединения с радикалами этилбензола, в модельной химической системе «этилбензол-ледяная уксусная кислота» близка к нулю [50]. В то же время, имеются данные о том, что глицирризиновая кислота не влияет на продукцию АФК активированными нейтрофилами, подавляет эту продукцию при инкубации с фагоцитами, активированными форболовым эфиром и лигандом специфических рецепторов на их мембране – хемотоксическим пептидом N-формил-Мет-Лей-Фен. На основании этих данных сделан вывод о том, что ограничивающее действие глицирризиновой кислоты на генерацию АФК связано с блокадой передачи рецепторного сигнала на НАДФН – оксидазу или с ингибирующим влиянием на протеинкиназу С.

Влияние глицирризиновой кислоты на окислительный статус клетки возможен и через регуляцию активности монооксигеназной системы. В литературе имеются данные о вероятности реализации антиоксидантного эффекта тритерпеноидов и на геномном уровне. В частности, показано снижение в гепатоцитах мРНК СУР2Е1 – главного прооксидантного фермента цитохрома Р-450- под влиянием 18β – глицирризиновой кислоты [18]. Принципиальная

возможность антиоксидантного действия на геномном уровне недавно установлена нами и для оксиметилурацила [34].

При оценке гепатотоксичности хлорированных углеводов в том числе ТХМ, ДХЭ, ПХБ – содержащего препарата «совтол-1» и комбинации «совтол-1+этанол», основное внимание уделялось способности токсикантов индуцировать окислительный стресс [47,50,57,58]. Это находит экспериментальное подтверждение данными об ограничении повреждений печени и почек, вызванных ТХМ и ДХЭ, при использовании антиоксидантов: оксиметилурацила [53,61], дибунола [47], ацетилцистеина [51,69], α -токоферола [69]. Применение данных препаратов способствовало сохранению структуры гепатоцитов, активности каталазы, супероксиддисмутазы, уровню восстановленного глутатиона, SH – групп, а также подавляла накопление в ткани печени продуктов ПОЛ-диеновых и триеновых конъюгатов, ТБК-реагирующих продуктов.

Защитные эффекты оксиметилурацила на фоне применения ПХБ-содержащего препарата «совол», выявлены и в отношении клеток репродуктивной системы [1], что свидетельствует об универсальном значении перекисного окисления липидов в патогенезе повреждения клеток ПХБ.

Аналогичная защита была обнаружена при использовании комплексных соединений «оксиметилурацил+сукцинат натрия», «оксиметилурацил+аскорбат», проявляясь в ограничении активности процессов ПОЛ в клетках печени, почек, желудка, кишечника, в полушариях головного мозга, миокарда в сочетании с меньшим приростом ТБК-реагирующих продуктов и поддержанием уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах [63-70].

Комплексное соединение оксиметилурацила содержащее сукцинат натрия способствовало восстановлению белоксинтезирующей функции печени благодаря мембраностабилизирующему действию, что доказывается оценкой состояния системы ПОЛ-АОС [63,69,70].

Коррекция (ограничение) гепатотоксичности экотоксикантов антиоксидантами также являются актуальной научной задачей. Арсенал таких средств достаточно широк и представлен природными и синтетическими антиоксидантами [1,10,16,26,32].

Среди последних важное значение приобретают производные пиримидина – син-

тез, безопасность, доступность и биологическая активность которых определили их широкое применение в медицинской практике. [21,22,23,29,30,71].

Антиоксидантные, а затем и мембранопротективные свойства у оксиметилурацила впервые были обнаружены В.А. Мышкиным в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, что позволило в дальнейшем успешно развивать это направление исследований, используя различные экспериментальные модели интоксикаций и химически индуцированные виды патологии [37-61; 63-70; 72-76]. Наиболее активное соединение 5-гидрокси-6-метилурацил (оксиметилурацил) стимулирует иммунитет, регенераторные процессы, оказывает анаболический, антикатаболический эффекты, активизирует некоторые ферменты антиоксидантной защиты, подавляет альтерацию и экссудацию, регулирует процессы свободнорадикального окисления липидов, стабилизируют мембраны клеток и органелл, усиливает активность АТФ-аз, является «ловушкой радикалов», защищает биоструктуры от активных форм кислорода и токсичных перекисных соединений. Препарат повышает неспецифическую резистентность организма, проявляет антиоксическое, анаболическое, стресс-протекторное действие, обладает гепато- и панкреопротекторной активностью, оказывает ноотропное, кардиотоническое, актопротекторное действия и радиозащитные свойства [35,47,57,58,61,81,83,101].

В меньшей степени исследованы другие антиоксиданты пиримидиновой структуры – 5-аминоурацил, 5-амино-6-метилурацил, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил, а также комплексные соединения производных 5-гидрокси-6-метилурацила с полифункциональными карбоновыми кислотами – янтарной, фумаровой, аскорбиновой, лимонной, также проявляющими антиоксидантную активность [22,55,56,63].

В фармакологической коррекции токсических повреждений, вызванных свободнорадикальными процессами, успех в изыскании эффективных антиоксидантов может быть достигнут лишь при условии выяснения характера прооксидантного действия ядов, природы необходимого при этом антиоксидантного воздействия и учета общих механизмов токсичности. Только при таком подходе эти препараты могут быть причислены к истинным средствам патогенетической терапии. Накопленный опыт свиде-

тельствует о чрезвычайной сложности этой проблемы. К химическим веществам, обладающим антиоксидантной активностью, относится огромное число соединений. Механизмы их антиоксидантного действия весьма разнообразны. Часть из них устраняет убыль природных антиоксидантов. Так действуют α -токоферол, тиолы, каротиноиды. Некоторые из них активируют супероксиддисмутазу, стимулируя тем самым перевод высокотоксического супероксидного анион-радикала в менее токсичную перекись водорода. Применение таких антиоксидантов целесообразно при интоксикациях ядами, угнетающими активность супероксиддисмутазы. Другие антиоксиданты осуществляют свой эффект, взаимодействуя с теми или иными активными формами кислорода. Наконец, многочисленные антиоксиданты обладают в той или иной степени комплек-

сообразующими свойствами и, взаимодействуя с микроэлементами, тормозят их биокаталитическое действие, угнетая активность ряда ферментов [8, 19, 21, 31, 57, 58, 59, 60].

В настоящем разделе обзора представлены обобщающие сведения об антиоксидантных эффектах производных пиримидина при различных формах токсического процесса с момента установления в 1982 году у 5-гидрокси-6-метилурацила антиоксидантных свойств (таблица). Данные о наличии самостоятельной антиоксидантной активности у исследованных производных пиримидина и особенностях механизма их действия получены на основе комплексного изучения их влияния на свободнорадикальные процессы в модельных системах различной сложности в совокупности с антиоксидантной защитой, проявляемой препаратами *in vivo* [38-64; 66-70; 74, 75, 76].

Антиоксидантные эффекты производных пиримидина при различных формах токсического процесса

№ п/п	Соединение	Модель	Параметры АО-эффекта	
			активность ПОЛ, локализация, показатели	год обнаружения
1	5-гидрокси-6-метилурацил	Острое отравление крыс зоманом	Подавление активности ПОЛ в полушариях мозга, ТБК-РП	1982
2	5-гидрокси-6-метилурацил+ атропин	То же	Подавление активности ПОЛ в полушариях мозга, ТБК-РП	1982
3	5-гидрокси-6-метилурацил+ ИТ-229	То же	Подавление гиперактивности ПОЛ в полушариях мозга, ТБК-РП	1982
4	5-гидрокси-6-метилурацил	Острое отравление крыс дихлордиэтил-сульфидом	Ограничение гиперактивности ПОЛ в полушариях мозга, ТБК-РП, ДК	1982
5	5-гидрокси-6-метилурацил+ атропин	Острое отравление крыс карбофосом	Регулирующий эффект на ПОЛ (подавление активности-активация) в полушариях головного мозга, ДК, ШО	1989
6	5-гидрокси-6-метилурацил+ атропин	То же	Подавление гиперактивации ПОЛ в миокарде крыс (ДК, ШО)	1989
7	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострая интоксикация крыс ПХБ-содержащим препаратом «Совтол-1»	Ограничение гиперактивности ПОЛ в печени крыс (ТБК-РП). Нормализация активности каталазы	1994
8	5-аминоурацил	Острая интоксикация крыс натрия нитритом	Подавление гиперактивации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга (ДК, ШО)	1994
9	5-амино-6-метилурацил	Подострая интоксикация крыс натрия нитритом	Ограничение активации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга, нормализация активности СОД	1994
10	5-гидрокси-6-метилурацил	Острая интоксикация крыс натрия нитритом	Подавление гиперактивации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга (ДК, ШО)	1994

№ п/п	Соединение	Модель	Параметры АО-эффекта	
			активность ПОЛ, локализация, показатели	год обнаружения
12	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострая интоксикация крыс карбофосом	Ограничение активации ПОЛ в эритроцитах, полушариях головного мозга (ДК, ШО), печени	1998
13	5-гидрокси-6-метилурацил	Острая интоксикация крыс этанолом	Ограничение активации ПОЛ в эритроцитах, печени, полушариях головного мозга (ШО, ТБК-РП)	1998
14	5-гидрокси-6-метилурацил	Гепатопатии у рабочих цеха по производству хлорфенола п/о «Химпром»	Нормализация активности ПОЛ в крови, снижение уровня активации ПОЛ в печени (ТБК-РП)	1998
15	5-гидрокси-6-метилурацил+ атропин	Отдаленный летальный эффект карбофоса	Сохранение активности ПОЛ в полушариях головного мозга на 42-е – 43-и сутки после введения крысами токсической дозы карбофоса (ДК)	1998
16	5-гидрокси-6-метилурацил	Острый токсический гепатит, моделируемый тетрахлорметанолом (ТХМ)	Подавление гиперактивности ПОЛ в ткани печени (ДК, ТБК-РП), сохранение активности каталазы	2000
17	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострый токсический гепатит, моделируемый дихлорэтаном (ДХЭ)	Подавление гиперактивности ПОЛ в ткани печени (ИДС; ДК, ТБК-РП)	2000
18	Комплекс 1.3.6-триметил-5-гидроксиурацил + натрия сукцинат	Подострый токсический гепатит, моделируемый ДХЭ	Нормализация активности ПОЛ в ткани печени (ИДС, ДК, ТБК-РП), восстановление активности СОД, глутатион пероксидазы	2000
19	Комплекс 1.3.6-триметил-5-гидроксиурацил + натрия сукцинат	Токсическая гепатопатия, моделируемая ПХБ-содержащим препаратом «совтол-1»	Нормализация активности ПОЛ в ткани печени (ИДС, ДК, ШО)	2000
20	5-гидрокси-6-метилурацил+ глутатион	Токсическая гепатопатия, моделируемая ПХБ-содержащим препаратом «совтол-1»	Нормализация активности ПОЛ в ткани печени (ИДС, ДК, ШО), сохранение активности каталазы; уровня SH-групп	2000
21	5-гидрокси-6-метилурацил+ триовит	Острая интоксикация 2.4 дихлорфенолом (2.4-ДХФ)	Снижение гиперактивности ПОЛ в крови и печени по показателям ДК и ТБК-РП	2002
22	5-гидрокси-6-метилурацил+ ацетилцистеин	Подострая интоксикация ПХБ-содержащим препаратом «Совол»	Нормализация ПОЛ, восстановление активности ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ в печени крыс	2009
23	5-гидрокси-6-метилурацил+ миль-гамма	Подострая интоксикация 2.4-ДХФ	Нормализация активности ПОЛ в крови, в ткани печени (ДК, ШО)	2002
24	5-гидрокси-6-метилурацил	Подострая интоксикация ортохлорфенолом	Нормализация активности ПОЛ в крови, в ткани печени (ДК, ШО)	2002
25	Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацил+ натрия сукцинат	Подострая интоксикация тетрахлорметаном + острая гипоксическая гипоксия старых крыс	Повышение выживаемости, нормализации ПОЛ в печени, эритроцитах крыс (ДК, ШО)	2006-2008
26	5-гидрокси-6-метилурацил + натрия сукцинат комплексное соединение	Гепаторенальный синдром, моделируемый тетрахлорметаном	Нормализация активности ПОЛ в ткани печени и почек (ДК, ШО) у крыс	2010-2014

Использование данного методического подхода с учетом анализа общих механизмов токсичности модельных ядов позволяет констатировать у некоторых пиримидинов истинные антиоксидантные свойства пополнить ряд антиоксидантов и расширить их применение по новым показаниям.

В рамках единого комплексного подхода исследованы антиоксидантные свойства 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-аминоурацила, 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила, комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с натрия сукцинатом, а также комбинаций 5-гидрокси-6-метилурацила с атропином, холинолитиком ИТ-229, сукцинатом, ацетилстеином при различных формах токсического процесса, сопровождающихся активацией (гиперактивацией) перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушением функционирования антиоксидантной системы [37,38,39,40,41,42].

Установлено, что исследованные производные пиримидина являются эффективными средствами коррекции ПОЛ в органах и тканях животных, которым вводились ксенобиотики в токсических дозах. Обосновано новое применение препарата оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метил-урацил) в качестве гепатопротектора. По-видимому, этим не ограничиваются фармакологические свойства оксиметилурацила, его «фармакологическое меню», и можно надеяться, что это сравнительно простая молекула еще будет привлекать внимание исследователей [68].

Целесообразны также исследования антиоксидантной и гепатопротекторной эффективности комбинаций оксиметилурацила с препаратами, содержащими сукцинат и другими средствами, обладающими антиоксидантным и антитоксическим действием (препаратами витаминов, гепатопротекторами и др.). Перспективны исследования по дальнейшему изучению механизмов антиоксидантного действия производных пиримидина, а также по синтезу новых структур, пригодных для парентерального применения [4,5,16,21,22,23,73,74,75,76,94,95].

В данном обзоре проанализированы, экспериментальные подходы к ограничению гепатотоксичности хлорированных углеводов и полихлорбифенилов. Новым аспектом этой проблемы является обоснование дальнейших доклинических и клинических исследований оригинальных антиоксидантов пиримидиновой структуры

и комплексных соединений пиримидинов с сукцинатом, аскорбатом и ацетилстеином в качестве эффективных средств защиты от гепатотоксичности галогенированных углеводов – тетрахлорметана и препаратов содержащих полихлорированные бифенилы «совтол-1» и «совол». Сочетание оксиметилурацила с профессиональными гепатопротекторами – перспективное направление повышения их эффективности.

Список литературы

1. Аглетдинов Э.Ф. Влияние стойких загрязнителей на антиоксидантный статус печени крыс / Э.Ф. Аглетдинов, А.А. Никоноров, Ф.Х. Камиллов // Гигиена и санитария. – 2009. – № 4. – С. 66-68.
2. Аглетдинов Э.Ф. Фармакологическая коррекция тестикулярных эффектов полихлорированных бифенилов в эксперименте / Э.Ф. Аглетдинов, А.А. Никоноров, Ф.Х. Камиллов // Гигиена и санитария. – 2009. – № 4. – С. 68-70.
3. Аглетдинов Э.Ф. Биохимические механизмы повреждения мужской репродуктивной системы при действии полихлорированных бифенилов и фармакологическая коррекция выявленных нарушений (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2010. – 47 с.
4. Алехин Е.К. Проблема взаимодействия иммуномодуляторов с другими лекарственными препаратами / Е.К. Алехин, Д.Н. Лазарева, А.Ш. Богданова, Л.А. Рябчинская, Н.А. Муфазалова и др.: сб. тезисов 1-го съезда Росс. научн. общества фармакологов «Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств», Волгоград, 9-13 октября 1995. – С. 13.
5. Алехин Е.К. Комбинированное применение иммуностимуляторов с другими лекарственными препаратами / Е.К. Алехин, Д.Н. Лазарева, И.Л. Красилова, А.Ш. Богданова, Н.А. Муфазалова, Д.Д. Сакаева. в кн. «Проблемы теоретической медицины». – Уфа, 1997. – С. 47-51.
6. Амбалов Ю.М. Влияние оротака калия на некоторые клинические и биохимические показатели при остром гепатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1980. – 26 с.
7. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. – М.: Наука, 1975.
8. Ахатова Г.Р. Антиокислительная активность производных урацила / Г.Р. Ахатова, И.В. Сафарова, А.Я. Герчиков // Кинетика и катализ. – 2011. – Т. 52, № 1. – С. 3-7.
9. Бакиров А.Б. Гепатопротекторное действие оксиметилурацила при экспериментальных интоксикациях химическими веществами, обладающими гепатотоксичностью / А.Б. Бакиров, В.А. Мышкин, Э.Ф. Репина, Г.В. Тимашева // Сборник трудов V съезда токсикологов России, Москва, 6-8 ноября 2013. – С. 85-87.
10. Бакиров А.Б. Сравнительный анализ гепатопротекторной активности оксиметилурацила и карсила при поражении печени промышленными токсикантами / А.Б. Бакиров, В.А. Мышкин, Э.Ф. Репина // Гигиена труда и медицинская экология. – 2014. – Т. 44, № 3. – С. 53-59.
11. Балтина Л.А. Трансформации глицирризиновой кислоты. Поиск новых физиологически активных соединений: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. – Уфа, 1995. – 52 с.
12. Вартанян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 845 с.
13. Венгерковский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фар-

- макологических веществ / под редакцией Р.У. Хабриева. – М., 2005. – С. 683-691.
14. Волкова Е.С. Исследование гепатозащитной эффективности оксиметилурацила при экспериментальной интоксикации полихлорированными бифенилами и алкоголизацией: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 1997. – 20 с.
15. Волкова Е.С. Экспериментальное моделирование патологии печени и механизмы ее коррекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Уфа, 2003. – 42 с.
16. Выштакалюк А.Б. Исследование гепатопротективных свойств «ксимедона» / А.Б. Выштакалюк, Н.Г. Назаров, И.В. Зуева, А.В. Ланцова и соавт. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 5. – С. 595-598.
17. Гепатопротективная активность Ремаксола при хронических диффузных поражениях печени: материалы плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования. – СПб., 2009. – 48 с.
18. Гепатопротекторы / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шуленин. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2010. – 112 с.
19. Герчиков А.Я. Ингибирование радикально-цепного окисления изопропилового спирта добавками некоторых урацилов / А.Я. Герчиков, Г.Г. Гарифуллина, И.В. Султанаева, В.П. Кривоногов и др. // Хим-фарм. журнал. – 2000. – Т. 34, № 10. – С. 28-30.
20. Гимадиева А.Р. Острая токсичность и антиоксидантная активность 5-амино-6-метилурацила и оксиметилурацила: сравнительный аспект / А.Р. Гимадиева, В.А. Мышкин, А.Х. Фаттахов, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин // Сб. материалов Всерос. научно-практ. конф., посв. 40-летию фарм. фак-та Самарского гос. мед. университета. – Самара, 24-26 мая 2011. – С. 194-196.
21. Гимадиева А.Р. 5-Амино-6-метилурацил – перспективный антиоксидант пиримидиновой структуры / А.Р. Гимадиева, В.А. Мышкин, А.Г. Мустафин, Ю.Н. Чернышенко, Г.А. Толстиков // Доклады академии наук. – 2013. – Т. 448, № 4. – С. 1-3.
22. Гимадиева А.Р. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов / А.Р. Гимадиева, Ю.Н. Чернышенко, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин. – Уфа: Гилем, 2013. – 176 с.
23. Гимадиева А.Р. Получение и антигипоксическая активность комплексов производных урацила с дикарбоновыми кислотами / А.Р. Гимадиева, В.А. Мышкин, А.Г. Мустафин, Ю.Н. Чернышенко, Н.С. Борисова, Ю.С. Зимин, И.Б. Абдрахманов // Хим-фарм. журнал. – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 25-28.
24. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – Киев: Здоровья, 1989. – 166 с.
25. Девяткина Т.А. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени / Т.А. Девяткина, Р.В. Луценко, Е.М. Важничая // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 3. – С. 56-57.
26. Есауленко Е.Е. Гепатопротекторные свойства и метаболические эффекты липофильных продуктов растительного происхождения в эксперименте: дис. ... д-ра биол. наук. – Краснодар, 2014. – 277 с.
27. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстро действующими корректорами метаболизма // Обзоры по клинической фармакологии и лек. терапии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 19-28.
28. Ибатуллина Р.Б. Экскреторная функция печени при поражении полихлорированными бифенилами и коррекции гепатопротекторами / Р.Б. Ибатуллина, В.А. Мышкин, В.Н. Чернов, А.Р. Шафиков и др. // Здравоохранение Башкортостана. – 2005. – № 7 (спецвыпуск). – С. 84-85.
29. Камилов Ф.Х. Фармакологическая коррекция токсических повреждений репродуктивной системы полихлорированными бифенилами в условиях эксперимента / Ф.Х. Камилов, Э.Ф. Аглетдинов, Р.Э. Хабилов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 238-241.
30. Ксимедон в клинической практике / С.Г. Измайлов, М.Ю. Аверьянов, В.С. Резник. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 185 с.
31. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. – М., 2007. – 136 с.
32. Королева Л.Р. Современные гепатопротекторы // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 35-37.
33. Красилова И.Л. Иммуотропные свойства антигистаминных препаратов и их комбинаций с иммуномодуляторами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1996. – 22 с.
34. Кудояров Э.Р. Репарационное действие оксиметилурацила на модели генотоксического воздействия in vitro / Э.С. Кудояров, Д.О. Каримов, Э.Г. Багаутдинов, В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров // Современные проблемы гигиены и медицины труда: материалы Всероссийской конф. Уфа, 22-23 сент. 2015. – С. 496-498.
35. Лазарева Д.Н. Иммурег / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алевин, В.В. Плечев, В.М. Тиммербулатов, Д.В. Плечева / Баш. гос. мед. университет. Научно-производственное объединение «Башбиомед», 2004. – 104 с.
36. Мирсаев Т.Р. Гепатопротекторная активность оксиметилурацила: дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2002. – 178 с.
37. Мышкин В.А. Влияние метилурацила и оксиметилурацила на свободнорадикальное окисление в модельных системах / В.А. Мышкин, З.Г. Хайбуллина, С.А. Башкатов, В.П. Кривоногов и др. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – № 8. – С. 142-145.
38. Мышкин В.А. Коррекция алкогольных повреждений печени оксиметилурацилом / В.А. Мышкин, Е.С. Волкова // Здравоохранение Башкортостана. – 1997. – № 1. – С. 18-20.
39. Мышкин В.А. Оксиметилурацил. Очерки экспериментальной фармакологии / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. – Уфа, 2001. – 218 с.
40. Мышкин В.А. Экспериментальная коррекция химических поражение печени производными пиримидина. Эффективность и механизм действия / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. – Уфа, 2002. – 150 с.
41. Мышкин В.А. Токсическая гепатопатия – экспериментальная разработка моделей и методов коррекции / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, В.П. Кривоногов. – Уфа, 2004. – 120 с.
42. Мышкин В.А. Активность индикаторных ферментов цитолиза и холестаза в условиях интоксикации полихлорированными бифенилами / В.А. Мышкин, А.Р. Шафиков, Р.Б. Ибатуллина, В.Н. Чернов // Здравоохранение Башкортостана. – 2005. – № 7 (спец выпуск). – С. 217-218.
43. Мышкин В.А. Влияние сукцината оксиметилурацила и бемитила на биоэнергетические процессы в печени и головном мозге крыс в условиях острой гипоксии / В.А. Мышкин, И.Л. Гуляева, В.Н. Чернов, Р.Б. Ибатуллина и др. // Здравоохранение Башкортостана. – 2005. – № 7 (спецвыпуск).
44. Мышкин В.А. Влияние сукцината оксиметилурацила на метаболические процессы печени при экспериментальной интоксикации полихлорированными бифенилами / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина // Материалы Всерос. научно-практ. конф. «Современные проблемы фармакологии и фармации», Новосибирск, 18-19 мая 2005. – С. 52-55.
45. Мышкин В.А. Полихлорированные бифенилы: моделирование и патогенез гепатотоксического действия / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, Р.Б. Ибатуллина // Вестник Российской академии естественных наук. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 46-51.
46. Мышкин В.А. Антиоксисческие свойства производных пиримидина / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, Р.К. Игбаев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 945-950.
47. Мышкин В.А. Поражение печени химическими веществами. Функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Р.Б. Ибатуллина. – Уфа: Гилем, 2007. – 177 с.

48. Мышкин В.А. Гепатозащитное действие оксиметилурацила, сукцината и мексидола, применяемых раздельно и в комбинации / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, А.И. Савлуков, Р.Б. Ибатуллина, Д.В. Срубиллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 2 (Приложение). – С. 51-53.
49. Мышкин В.А. Гепатопротекторная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой при экспериментальном перитоните / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, Д.В. Срубиллин, М.А. Исакова // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 5. – С. 26-30.
50. Мышкин В.А. Антиоксидантная коррекция отравлений / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. – Уфа, 2009. – 393 с.
51. Мышкин В.А. Некоторые подходы к лекарственной коррекции гепатотоксического действия ксенобиотиков / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров // Сб. научных трудов Всеросс. научно-практич. конф. «Нефть и здоровье», 27 мая 2009. – С. 233-236.
52. Мышкин В.А. Антиоксидантная активность сукцинатпиримидиновых комплексов, оксиметилурацила и мексидола в модельных системах перекисного окисления липидов при различной длительности окисления / В.А. Мышкин, Д.В. Срубиллин, Л.Н. Мустаева, Д.А. Еникеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 145-146.
53. Мышкин В.А. Оксиметилурацил и патология печени: экспериментальный аспект / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 147-151.
54. Мышкин В.А. Полихлорированные бифенилы и новые модели патологии печени / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – Т. 65, № 1. – С. 255-259.
55. Мышкин В.А. Антигипоксическая активность новых соединений, содержащих сукцинат / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Ю.Н. Чернышенко А.Р. Гимадиева и др. // Сб. научн. трудов Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участием «Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда». – Уфа, 2010. – С. 211-214.
56. Мышкин В.А. Фумаратпиримидиновые комплексы: противогипо-кисечная активность и направления их практического применения / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин, А.Б. Бакиров, А.Р. Гимадиева // Сб. науч. трудов Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда». – Уфа, 2010. – С. 214-218.
57. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. – Уфа-Челябинск, 2010. – 393 с.
58. Мышкин В.А. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. – Уфа, 2010. – 176 с.
59. Мышкин В.А. Современные направления коррекции гепатотоксического действия / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Э.Ф. Репина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 6. – С. 131-136.
60. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс) / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Э.Ф. Репина. – Уфа, 2012. – 161 с.
61. Мышкин В.А. Гепатопротекция с применением оксиметилурацила / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Э.Ф. Репина, А.Р. Гимадиева // Информационно-методическое письмо. – Утверждено Рук. РПН по РБ. 11.2013 г. – 11 с.
62. Мышкин В.А. Мочевыделительная функция и состояние антиоксидантной системы почек крыс при моделировании некоторых форм патологии совтолом-1 / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, Д.В. Срубиллин, Д.М. Галимов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2. – С. 129-131.
63. Мышкин В.А. Лечебное действие комплекса оксиметилурацил + натрия сукцинат при экспериментальном поражении печени ПХБ-содержащим препаратом «Совтол-1» / В.А. Мышкин, Д.М. Галимов, Д.А. Еникеев, А.Р. Гимадиева, Л.Т. Идрисова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 598-601.
64. Мышкин В.А. Уроканиназемия в качестве биохимического маркера поражений печени ПХБ-содержащим препаратом «Совтол-1» и эффективность ее коррекции метаболическими средствами / В.А. Мышкин, Э.Ф. Репина, Д.М. Галимов и др. // Сб. науч. трудов Всеросс. научно-практич. конф. молодых ученых и специалистов научно-исследовательских организаций Роспотребнадзора «Актуальные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения». – Уфа, 2013. – С. 163-166.
65. Мышкин В.А. Гипотетическая схема патогенеза ПХБ-индуцированного повреждения печени / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев // Труды V Всеросс. научно-практич. конф. с междунар. участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов». Новосибирск, 4-5 апреля 2013. – С. 81-84.
66. Мышкин В.А. Гепатопротекция при токсическом поражении печени: сравнительные эффекты оксиметилурацила и бемитила / В.А. Мышкин, Э.Ф. Репина, А.Б. Бакиров, Г.В. Тимашева // Материалы 49-ой практич. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Новокузнецк, 2014. – С. 169-173.
67. Мышкин В.А. Антиоксисеческие свойства производных пиримидина / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, Р.К. Игбаев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 945-950.
68. Мышкин В.А. Антиоксиданты пиримидиновой структуры в качестве средств коррекции перекисного окисления липидов, индуцированного токсическим фактором / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 5. – С. 143-146.
69. Мышкин В.А. Преодоление гепатотоксичности антиоксидантами: реальность и перспективы / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. – Уфа, 2014. – 182 с.
70. Мышкин В.А. Оксиметилурацил в качестве антиоксидантного средства при активации перекисного окисления липидов токсическим фактором: информационно-методическое письмо / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Э.Ф. Репина, Р.К. Игбаев. Утверждено главным санитар. врачом по Респ. Башкортостан. – Уфа, 2014. – 11 с.
71. Патент РФ №2126391 (20.02.1999). Способ синтеза 5-гидрокси-6-метилурацила / Кривоногов В.П., Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. и др.
72. Патент РФ № 2197018 (2003). Способ моделирования цирроза печени / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина и др.
73. Патент РФ №2330025 (27.07.2008). Комплексное соединение 1,3-бис-(2-гидроксиэтил)-5-гидрокси-6-метилурацила с фумаровой кислотой проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин, А.Б. Бакиров, А.Р. Гимадиева, Ю.Н. Чернышенко, Д.В. Срубиллин.
74. Патент РФ №2398767 (2010). Средство, представляющее собой 5-амино-6-метилурацил, проявляющее антиоксидантную активность и способ его получения / А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, Ю.Н. Чернышенко, И.Б. Абдрахманов, В.А. Мышкин и др.
75. Патент РФ № 2475482 (2013). Комплексное соединение 5-гидрокси-6- метилурацила с сукцинатом натрия и способ его получения / В.А. Мышкин, Э.Ф. Репина, А.Б. Бакиров и др.
76. Патент РФ №2533423 (20.11.2014). Препарат, обладающий антиоксисеческой активностью и содержащий комплексное соединение производного метилурацила с органической кислотой, и способ его получения / А.Я. Герчиков, И.В. Сафарова, И.Б. Абдрахманов, В.А. Мышкин и др. – Бюлл. № 32.
77. Петров А.Ю. Сравнительная оценка реамберина и мафусола на моделях острого токсического поражения печени / А.Ю. Петров, В.А. Заплутанов, Д.С. Суханов, М.Г. Романцов, А.И. Коваленко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 21-25.

78. Покровский В.М. Оценка эффективности лекарственных препаратов / В.М. Покровский, О.Г. Компаниец // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 2008. – Т. 145, № 6. – С. 668-670.
79. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 302 от 29 июля 1996 года «О применении препарата оксиметилурацил в медицинской практике и к промышленному производству».
80. Савлуков А.И. Коррекция химических поражений печени 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом и оксиметилурацилом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2002. – 21 с.
81. Сакаева Д.Д. Оксиметилурацил как стимулятор лейкопоэза при химиотерапии злокачественных опухолей // Материалы 4 Всеросс. науч. семинара и молодежной науч. школы «Химия и медицина». – Уфа, 2003. – С. 15-16.
82. Сакаева Д.Д. Методы коррекции токсической нейтропении при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 2. – С. 39-46.
83. Сакаева Д.Д. Оксиметилурацил как корректор осложнений химиотерапии злокачественных опухолей // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 1. – С. 51-53.
84. Сакаева Д.Д. Оптимизация химиотерапии злокачественных опухолей (предупреждение и коррекция осложнений): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2004. – 44 с.
85. Сафарова И.В. Урацилы как ингибиторы радикально-цепного окисления изопропилового спирта: дис. ... канд. хим. наук. – Уфа, 2007. – 97 с.
86. Сибиряк С.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных липофильных соединений / С.В. Сибиряк, В.А. Черешнев, А.С. Симбирцев, Д.С. Сибиряк, Т.В. Гаврилова. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 158 с.
87. Силаева С.А. Влияние карнозина и 4-метилурацила на развитие экспериментального гепатита у крыс // Биохимия. – 1992. – Т. 57, Вып. 9. – С. 1366-1373.
88. Халепко А.Н. Исследование процессов повреждения механизмов защиты при воздействии химического фактора / А.Н. Халепко, И.П. Уланова и др. // Сб. трудов института медицины труда РАМН «Актуальные проблемы медицины труда»: – М., 2001. – С. 25-73.
89. Халепко А.Н. Нарушение процессов антиоксидантной защиты и их коррекция в эксперименте при интоксикации 2,4-диизопропилфенилизоцианатом / А.Н. Халепко, И.П. Уланова, Т.А. Ткачева и др. // Медицина труда и промышлен. экология. – 2002. – № 2. – С. 1-6.
90. Черешнев В.А. Гепатопротекция при химических воздействиях / В.А. Черешнев, В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. – Москва-Уфа, 2012. – 202 с.
91. Чернов В.Н. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита печени стареющего организма при экспериментальной интоксикации тетрахлорметаном: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 26 с.
92. Чернов В.Н. Влияние оксиметилурацила на перекисное окисление липидов и функционально-метаболические показатели печени при интоксикации старых крыс тетрахлорметаном / В.Н. Чернов, В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, Д.А. Еникеев // Патол. физиол. и экспериментальная терапия. – 2007. – № 4. – С. 29-30.
93. Чернышенко Ю.Н. Влияние сукцината оксиметилурацила на метаболические процессы в печени при экспериментальной интоксикации полихлорированными бифенилами / Ю.Н. Чернышенко, В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина и др. // Сб. статей научно-практич. конф., посв. 70-летию ИГМА «Современные проблемы фармакологии и фармации». Новосибирск, 18-19 мая 2005 г.
94. Чернышенко Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью: дис. ... канд. хим. наук. – Уфа, 2008. – 133 с.
95. Чернышенко Ю.Н. Синтез и антиоксидантная активность аминотетилпроизводных 6-метилурацила / Ю.Н. Чернышенко, А.Г. Муштафин, А.Р. Гимадиева, И.Б. Абдрахманов и др. // Хим-фарм. журнал. – 2010. – Т. 44, № 3. – С. 14-16.
96. Шафиков А.Р. Активность индикаторных ферментов цитолиза и холестаза в условиях интоксикации ПХБ и восстановительной коррекции / А.Р. Шафиков, Р.Б. Ибатуллина, В.А. Мышкин, В.Н. Чернов и др. // Здравоохранение Башкортостана. – 2005. – № 7 (спецвыпуск).
97. Шишкина Л.Н. Влияние полиморфизма метилурацила на антиоксидантные свойства липидов in vivo / Л.Н. Шишкина, Н.Б. Леонидов, Ю.П. Таран // Тезисы III Всесоюз. конф. «Биоантиоксидант». – М., 1989. – Т. 1. – С. 55-56.
98. Шишкина Л.Н. Влияние 6-метилурацила на окислительные реакции модельных системах различной степени сложности / Л.Н. Шишкина, Ю.П. Таран, С.В. Елисеева и др. // Известия РАН. Серия биологии. – 1992. – № 3. – С. 350-357.
99. Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, Н.А. Агафонова и др. // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 47-52.
100. Якупова Л.Р. Ингибирующее влияние производных 6-метилурацила на свободно-радикальное окисление 1,4-диоксана / Л.Р. Якупова, А.В. Иванова, Р.Л. Сафиуллин, А.Р. Гимадиева и др. // Известия РАН. Сер. химич. – 2010. – №3. – С. 507-511.
101. Яременко К.В. Оптимальное состояние организма и адаптогены: руководство для врачей / К.В. Яременко. – СПб.: «Элби-СПб», 2008. – 131 с.