

**Кирилл Александрович Мирошниченко**<sup>1✉</sup>, **Максим Валентинович Черников**<sup>2</sup>,  
**Анна Александровна Потапова**<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия

<sup>1✉</sup> k220436@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9811-1678>

<sup>2</sup> m.v.chernikov@pmedpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8340-1296>

<sup>3</sup> a4328822@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9728-6751>

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО СУЛЬФОПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИН-4(1H)-ОНА НА НЕЙРОДЕГРАДАЦИЮ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

**Аннотация.** Данная экспериментальная работа была произведена с целью определения влияния введения нового производного пиримидина на нейродеградацию в условиях хронической травматической энцефалопатии на 100 крысах-самцах линии *Wistar*. Для воспроизведения патологии была использована установка, имитирующая действие взрывной волны, воздействие на животных проводилось однократно. В качестве референтных препаратов выступали холина альфосцерат и гопантенная кислота. Препараты сравнения и исследуемое соединение вводили однократно спустя 30 мин после моделирования патологии. Определение маркеров нейродеградации: глиально-фибрилярный кислотный белок (GFAP) и бета-амилоид (A $\beta$ ) осуществляли через 1 и 14 суток после моделирования патологии с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные результаты свидетельствуют о наличии церебропротекторной активности нового производного пиримидина.

**Ключевые слова:** хроническая травматическая энцефалопатия, производные пиримидина

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90062.

ORIGINAL ARTICLE

**Kirill A. Miroshnichenko**<sup>1✉</sup>, **Maxim V. Chernikov**<sup>2</sup>, **Anna A. Potapova**<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

<sup>1✉</sup> k220436@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9811-1678>

<sup>2</sup> m.v.chernikov@pmedpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8340-1296>

<sup>3</sup> a4328822@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9728-6751>

## STUDY OF THE EFFECT OF NEW SULFO-DERIVATIVE PYRIMIDINE-4 (1H)-ONE ON NEURODEGRADATION IN CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY

**Abstract.** This experimental work was carried out to determine the effect of the introduction of a new pyrimidine derivative on neurodegradation in conditions of chronic traumatic encephalopathy on 100 male Wistar rats. To reproduce the pathology, an installation was used that simulates the effects of an explosive wave, exposure to animals was carried out once. Choline alfoscerate and gopantenic acid acted as reference drugs. The comparison preparations and the test compound were administered once 30 min after the pathology simulation. Determination of neurodegradation markers: glial-fibrillar acid protein (GFAP) and beta-amyloid (A $\beta$ ) was carried out 1 day and 14 days after modeling pathology using solid-phase enzyme immunoassay. The results obtained indicate the presence of cerebroprotective activity of the new pyrimidine derivative.

**Keywords:** chronic traumatic encephalopathy, pyrimidine derivatives

**Finding:** the research was carried out with the financial support of the RFBR in the framework of scientific project No. 20-315-90062.

Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) является прогрессирующей нейродегенеративной патологией, основной причиной формирования которой являются сотрясения головного мозга (СГМ) [1]. Клинические проявления ХТЭ непосредственно связаны с деградацией клеток коры больших полушарий головного мозга, выражаются комплексом когнитивных, сенсомоторных, неврологических дисфункций [2].

Учитывая современный технический прогресс и политическую ситуацию в мире, наблюдается увеличение числа черепно-мозговых травм, вызванных воздействием взрывов при военных конфликтах, на производствах, в быту, дорожно-транспортных происшествиях, что создает угрозу жизни и здоровью для всего населения без привязки к какой-либо конкретной сфере деятельности [3]. В настоящее время единственным способом постановки диагноза ХТЭ является посмертный анализ мозга больного с целью выявления маркеров нейродеградации, одними из которых являются глиально-фибрилярный кислотный белок (GFAP) и бета-амилоид (A $\beta$ ) [4]. На сегодняшний день не существует ЛС для достаточно эффективной терапии ХТЭ, что делает актуальным поиск средств, обладающих церебропротекторной активностью, в частности среди соединений, в структуре которых содержится ядро пиримидина, в связи с наличием у данного класса веществ широкого спектра фармакологической активности [5, 6].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить степень влияния введения нового производного пиримидина на процессы нейродеструкции в условиях экспериментальной ХТЭ.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование произведено на 100 крысах-самцах (линия *Wistar*, масса животного 230–260 г). Манипуляции, проводимые с животными, строго соответствовали стандарту ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Воспроизводили ХТЭ с помощью методики «*Blast wave*». Для достижения эффекта СГМ схожего с человеческим предварительно наркотизированных крыс (хлоралгидрат, 350 мг/кг) фиксировали в установке, имитирующей действие взрывной волны. Воздействие на животных проводилось однократно [7]. Исследуемым соединением выступало новое сульфопроизводное пиримидин-4(1H)-она – 4-(2-метил-6-этил-

4-оксо-5-фенил-4H-пиримидин-1-ил)-бензсульфамид (брутто формула – C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) под лабораторным шифром Com1. Препаратами сравнения выступали холина альфосцерат («Церепро», Верофарм, РФ) и гопантевая кислота («Пантогам», «ПИК-ФАРМА ПРО», РФ). Референтные препараты и исследуемое соединение вводили перорально в дозе 100 мг/кг однократно спустя 30 мин после моделирования патологии [8, 9]. Содержание изучаемых показателей A $\beta$  и GFAP устанавливали по прошествии 1 и 14 суток после воспроизведения патологии с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов компании *Cloud Clone Corp.* (США). Содержание A $\beta$  устанавливали в надосадочной жидкости гомогената головного мозга, GFAP определяли в сыворотке крови.

Полученные данные подвергались статистической обработке при использовании STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc.), в ходе анализа данных был применен критерий сравнения Ньюмена-Кейсла.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе оценки концентрации A $\beta$  спустя 24 часа после моделирования патологии установлено ее значение у крыс группы ПК на уровне (22,100  $\pm$  0,362) пг/мл (рис. 1).

В то же время у группы животных НК содержание изучаемого показателя возросло в 22 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными группы ПК. На фоне введения в качестве фармакологической поддержки холина альфосцерата и гопантевой кислоты отмечалось снижение уровня A $\beta$  в 2,2 ( $p < 0,05$ ) и 2,9 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно относительно крыс группы НК. Применение Com1 позволило сократить концентрацию A $\beta$  в 3 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значением группы животных НК.

При изучении содержания A $\beta$  по прошествии 14 суток после воспроизведения патологии установлено, что у животных группы ПК его значение составило (20,600  $\pm$  1,211) пг/мл. При этом уровень A $\beta$  у крыс группы НК повысился по сравнению с животными группы ПК в 21 раз ( $p < 0,05$ ). Применение холина альфосцерата и гопантевой кислоты позволило сократить значение исследуемого показателя по отношению к крысам группы НК в 1,1 и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Введение Com1 позволило сократить концентрацию A $\beta$  по отношению к животным группы НК в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Содержание GFAP по прошествии 24 часов после моделирования патологии у животных

группы ПК было на уровне ( $290,300 \pm 8,254$ ) пг/мл (рис. 2).

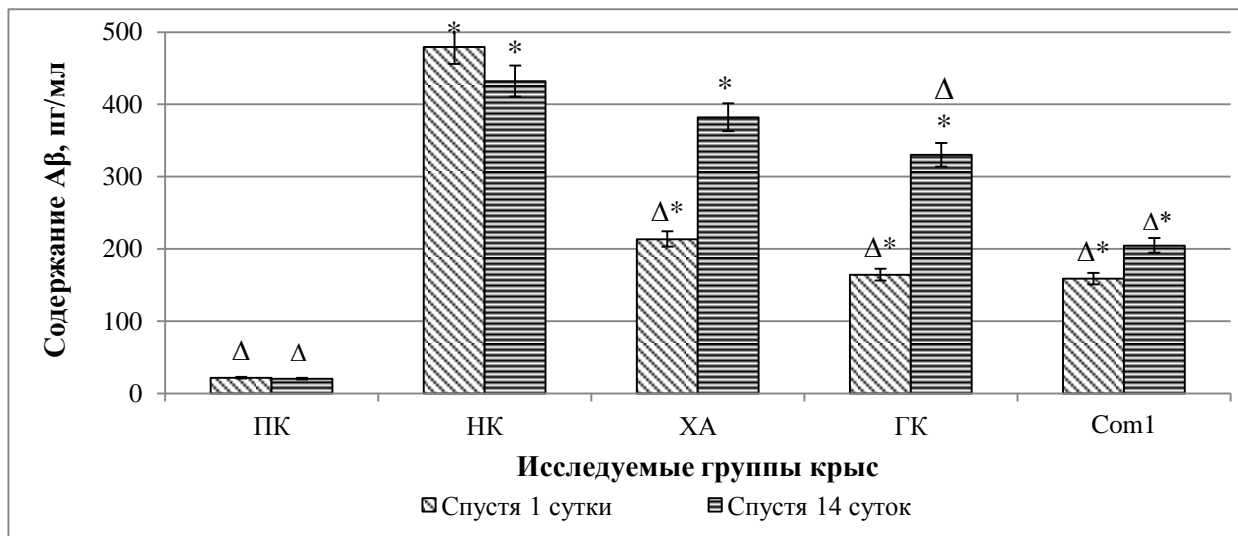


Рис. 1. Динамика содержания Аβ у крыс в условиях ХТЭ и ее коррекции:

статистически значимо (критерий Ньюмена – Кейлса) относительно ПК группы животных (\* –  $p < 0,05$ ), относительно крыс НК группы ( $\Delta$  –  $p < 0,05$ ). ПК – группа крыс положительного контроля; НК – группа крыс негативного контроля; ХА – группа крыс, получавшая холина альфосцерат; ГК – группа крыс, получавшая гопантеновую кислоту; Com1 – группа крыс, получавшая исследуемое соединение Com1

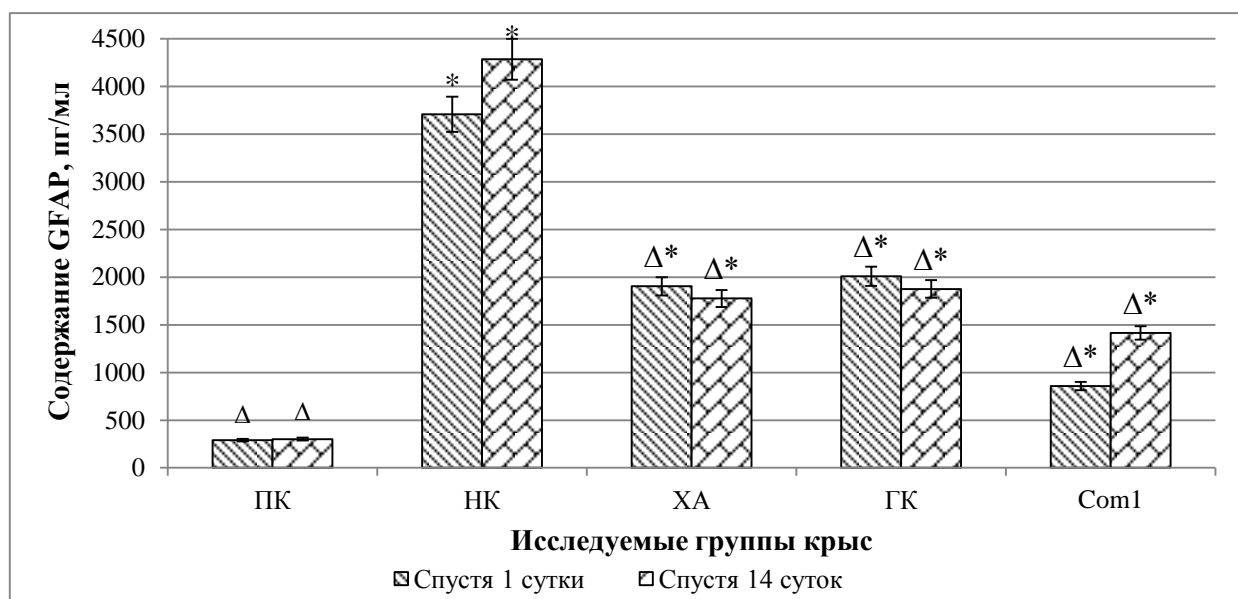


Рис. 2. Содержание GFAP у крыс в условиях ХТЭ и ее коррекции: статистически значимо (критерий Ньюмена – Кейлса) относительно ПК группы животных (\* –  $p < 0,05$ ), относительно крыс НК группы ( $\Delta$  –  $p < 0,05$ ). ПК – группа крыс положительного контроля; НК – группа крыс негативного контроля; ХА – группа крыс, получавшая холина альфосцерат; ГК – группа крыс, получавшая гопантеновую кислоту; Com1 – группа крыс, получавшая исследуемое соединение Com1

Концентрация изучаемого показателя у крыс группы НК увеличилась в 12,8 раза ( $p < 0,05$ ) относительно значения группы крыс ПК. Введение холина альфосцерата и гопантеновой кислоты позволило сократить уровень GFAP относи-

тельно группы НК в 1,9 ( $p < 0,05$ ) и 1,8 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно.

Применение Com1 способствовало снижению концентрации GFAP в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к животным группы НК.

По прошествии 14 суток после моделирования ХТЭ установлена концентрация GFAP на уровне  $(301,100 \pm 6,362)$  пг/мл у группы животных ПК. У группы крыс НК содержание GFAP увеличилось по сравнению с животными группы ПК в 14,3 раза ( $p < 0,05$ ). Введение крысам холина альфосцерата и гопантевой кислоты способствовало снижению уровня GFAP относительно животных группы НК в 2,4 ( $p < 0,05$ ) и 2,3 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. При введении Com1 отмечалось снижение концентрации GFAP в 3 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значением крыс группы НК.

Установленное церебропротекторное действие нового сульфопроизводного пиримидин-4(1H)-она Com1, вероятно, связано со способностью данного класса соединений восстанавливать функции эндотелия сосудов головного мозга и митохондриальные функции клеток головного мозга, что, в свою очередь, поддерживает физиологически необходимый уровень метаболизма, тем самым снижая уровень нейродеградации [10, 11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав результаты исследования, можно сказать, что новое сульфопроизводное пиримидин-4(1H)-она Com1 обладает церебропротекторной активностью, которая, в свою очередь, выражается достоверно значимым снижением процессов нейродеградации относительно животных, лишенных фармакологической поддержки в условиях экспериментальной ХТЭ.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Quantitative Proteomic Analysis Reveals Impaired Axonal Guidance Signaling in Human Postmortem Brain Tissues of Chronic Traumatic Encephalopathy / B. Bi, H. P. Choi, S. J. Hyeon [et al.] // *Experimental neurobiology*. 2019. Vol. 28, no. 3. P. 362–375. <https://doi.org/10.5607/en.2019.28.3.362>.
2. Mild chronic traumatic encephalopathy neuropathology in people with no known participation in contact sports or history of repetitive neurotrauma / G. L. Iverson, T. M. Luoto, P. J. Karhunen [et al.] // *J Neuropathol Exp Neurol*. 2019. Vol. 78, no. 7. P. 615–625. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz045>.
3. Жарова Е. Н. Оптимизация сочетанного лечения физическими факторами пациентов с черепно-мозговой травмой в ранний период : автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2019. 28 с.

4. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy / A. C. McKee, R. A. Stern, C. J. Nowinski [et al.] // *Brain*. 2013. Vol. 136(Pt 1). P. 43–64. <https://doi.org/10.1093/brain/aww307>.
5. Гумадиева А. Р., Чернышенко Ю. Н., Мустафин А. Г., Абдрахманов И. Б. Синтез и биологическая активность производных пиримидина // *Башкирский химический журнал*. 2007. № 14(3). С. 5–21.
6. Shabanova N. B., Gerashchenko A. D., Voronkov A. V. The effect of PIR-20 compound on cognitive deficit reduction in experimental global cerebral ischemia in rats // *Archiv Euro Medica*. 2021. Vol. 11, no 3. P. 26–28.
7. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model / L. E. Goldstein, A. M. Fisher, C. A. Tagge [et al.] // *Sci Transl Med*. 2012. No. 16. P. 134. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003716>.
8. Слободенюк Т. Ф. Нейропротекторные свойства ноотропов при черепно-мозговой травме в условиях нормобарической гипоксической тренировки // *Забайкальский медицинский вестник*. 2017. № 1. С. 128–136.
9. Сысоев Ю. И., Оковитый С. В., Узуебунам Б. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы // *Биомедицина*. 2018. № 2. С. 95–105.
10. Воронков А. В., Поздняков Д. И., Мирошниченко К. А., Потапова А. А. Влияние новых производных пиримидина на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга в условиях хронической травматической энцефалопатии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019. № 82(11). С. 4–11. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-11-11-14>.
11. Pyrimidine-4H-1OH derivatives restore mitochondrial function in experimental chronic traumatic encephalopathy / D. I. Pozdnyakov, A. V. Voronkov, K. A. Miroshnichenko [et al.] // *PharmacologyOnline*. 2019. No. 3. P. 36–45.

## REFERENCES

1. Bi B., Choi H. P., Hyeon S. J. et al. Quantitative Proteomic Analysis Reveals Impaired Axonal Guidance Signaling in Human Postmortem Brain Tissues of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Experimental neurobiology*. 2019.28(3):362–375. <https://doi.org/10.5607/en.2019.28.3.362>.
2. Iverson G. L., Luoto T. M., Karhunen P. J. et al. Mild chronic traumatic encephalopathy neuropathology in people with no known participation in contact sports or history of repetitive neurotrauma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2019;78(7):615–25. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz045>.
3. Zharova E. N. Optimization of combined treatment with physical factors of patients with traumatic brain

- injury in the early period. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. S.-Peterburg. 2019:28 p. (In Russ.).
4. *McKee A. C., Stern R. A., Nowinski C. J., et al.* The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136(Pt 1):43–64. [https://doi: 10.1093/brain/aws307](https://doi.org/10.1093/brain/aws307).
  5. *Gimadieva A. R., Chernyshenko Yu. N., Mustafin A. G., Abdrakhmanov I. B.* Synthesis and biological activity of pyrimidine derivatives. *Bashkirskij himicheskij zhurnal = Bashkir Chemical Journal*. 2007;14(3):5–21. (In Russ.).
  6. *Shabanova N. B., Gerashchenko A. D., Voronkov A. V.* The effect of PIR-20 compound on cognitive deficit reduction in experimental global cerebral ischemia in rats. *Archiv Euro Medica*. 2021;11(3):26–28.
  7. *Goldstein L. E., Fisher A. M., Tagge C. A. et al.* Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model. *Sci Transl Med*. 2012;16:134. [https://doi: 10.1126/scitranslmed.3003716](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003716).
  8. *Slobodenyuk T. F.* Neuroprotective properties of nootropics in traumatic brain injury under conditions of normobaric hypoxic training. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2017;1:128–136. (In Russ.).
  9. *Sysoev Yu. I., Okovityi S. V., Uzuegbunam B.* The influence of new diethylaminoethanol compound on the neurological deficit in rats after traumatic brain injury. *Biomedicina = Biomedicine*. 2018;2:95–105. (In Russ.).
  10. *Voronkov A. V., Pozdnyakov D. I., Miroshnichenko K. A., Potapova A. A.* Influence of new pyrimidine derivatives on vasodilatory cerebrovascular endothelial function under conditions of chronic traumatic encephalopathy. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(11):11–4. (In Russ.). [https://doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-11-11-14](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-11-11-14).
  11. *Pozdnyakov D. I., Voronkov A. V., Miroshnichenko K. A., et al.* Pyrimidine-4H-10H derivatives restore mitochondrial function in experimental chronic traumatic encephalopathy. *Pharmacology Online*. 2019;(3):36–45.

#### **Информация об авторах**

**К. А. Мирошниченко** – аспирант

**М. В. Черников** – доктор медицинских наук, доцент

**А. А. Потапова** – кандидат фармацевтических наук

#### **Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Статья поступила в редакцию 24.03.2022; одобрена после рецензирования 12.04.2022; принята к публикации 19.04.2022.

#### **Information about the authors**

**K. A. Miroshnichenko** – Postgraduate Student

**M. V. Chernikov** – Doctor of Science (Medicine), Docent

**A. A. Potapova** – Candidate of Sciences (Pharmacology)

#### **The authors declare no conflicts of interests.**

The article was submitted on 24.03.2022; approved after reviewing 12.04.2022; accepted for publication 19.04.2022.