



І.М. Білай, А.О. Остапенко

ВПЛИВ ГІДРОПРОПІЛКСАНТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гідропропілксантин, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система.

Ключевые слова: гидропропилксантин, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Key words: hydropropylxantin, lipid peroxidation, antioxidant system.

Наведено дані щодо впливу гідропропілксантину на процеси перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при експериментальних «вітамінній» і «твіновій» моделях гіперліпідемії у щурів.

Приведены данные о влиянии гидропропилксантина на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальных «витаминной» и «твиновой» моделях гиперлипидемий у крыс.

This article presents data on the hydropropylxantin's effect on lipid peroxidation and antioxidant system in experimental «vitamin» and «tvin» models of hyperlipidemia in rats.

Незважаючи на величезні досягнення в області теорії атерогенезу, в практичній медицині ще не існує відпрацьованих схем лікування захворювань, пов'язаних з атеросклеротичним ураженням артеріальних судин. У теоретичному плані ще немає загальноновизнаної теорії атеросклерозу [3–5]. В останні роки активно розробляється перекисна теорія атеросклерозу, основана на тому, що важливим атерогенним фактором є дефіцит антиоксидантної системи (АОС), що призводить до посилення аутоокислення ліпідів і біополімерів з утворенням токсичних продуктів.

МЕТА РОБОТИ

Дослідити вплив сполуки-лідера похідного 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси) пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину умовно названого «гідропропілксантином» (сполука 25), синтезованої на кафедрі біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора М.І. Романенка, на показники процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і АОС при «вітамінній» і «твіновій» моделях гіперліпідемій (ГЛП).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проведено на білих нелінійних щурах обох статей масою 260–280 г. «Вітамінну» модель гіперліпідемії відтворювали шляхом холестеринового годування (40 мг/кг) з навантаженням ергокальциферолом (350 000 ОД/кг) протягом 5 діб [10]. Досліджувану сполуку вводили у вигляді водної суспензії тим же шляхом через 1 годину після введення атерогенної суміші в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням патологічного стану). «Твінову» модель гіперліпідемії формували шляхом одноразового введення внутрішньоочеревинно неіонізованого детергенту твіну-80 у дозі 200 мг/100 г ваги тіла тварин. Піддослідним щурам одночасно перорально вводили досліджувану сполуку у розрахунок 1 мл суспензії на 100 г тварини. Забір біоматеріалу проводили через 12 годин після введення твіну-80 [7]. Антиоксидантну дію сполуки вивчали

при пероральному введенні у лікувально-профілактичному режимі. Гідропропілксантин вводили перорально в дозі 19; 57 і 114 мг/кг. Препарати порівняння – емоксипін (50 мг/кг) і класичний антиоксидант α -токоферолу ацетат (10 мг/кг). Стан процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем тіобарбітурової кислоти – активні продукти (ТБК-АП), дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК), α -токоферолу (α -ТФ) та активності глутатіонредуктази (ГР) в сироватці крові [1,2,6,8]. Умовний індекс ефективності є збільшенням суми відсотків рівня ТБК-АП, ДК і ТК, а також зменшенням суми відсотків рівня α -ТФ та активності ГР.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті експериментальних досліджень встановлено (табл. 1), що рівень кінцевого продукту ТБК-АП найсуттєвіше знижувався при введенні гідропропілксантину в дозі 57 мг/кг і 114 мг/кг (на 39,1% і 40,2%).

Рівень проміжних продуктів ПОЛ – ДК і ТК – найсуттєвіше знижувався при введенні гідропропілксантину в дозі 57 мг/кг (на 32,20% і 25,14%) і препарату порівняння емоксипіну (на 70,12% і 25,62%). Вміст ДК виразно знижувався при застосуванні препарату порівняння α -токоферолу ацетату, класичного антиоксиданта (на 41,85%).

Рівень ТК при цьому знижувався незначно при введенні гідропропілксантину в дозі 19 мг/кг (на 13,06%) і α -токоферолу ацетату (на 17,65%).

Помірну активність мав гідропропілксантин у дозі 19 мг/кг (на 25%). Еталонні препарати α -токоферол і емоксипін знижували рівень ТБК-АП суттєво (на 50,18 і 51,41%).

При введенні препаратів виявлено факт збереження запасів ендогенного антиоксиданту α -ТФ (табл. 2). При застосуванні препарату α -токоферолу ацетату вміст цієї речовини в крові вище на 232,85% і більше, ніж у інтактної групи (3,46±0,285 мкмоль/мл).

Значний вміст ендогенного α -ТФ спостерігали при введенні гідропропілксантину в дозі 114 мг/кг (на 146,3%) і помірно в дозі 57 мг/кг (на 48,47%) і 19 мг/кг (на 45,31%).

Вплив похідного ксантину та препаратів порівняння на рівень продуктів ПОЛ в сироватці крові при «вітамінній» моделі гіперліпідемії у щурів

Сполуки, препарати, група	Доза, мг/кг	ТБК - АП, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	ТК, мкмоль/л	Σ, %
Інтактна група		2,56±0,178	3,25±0,244	0,127±0,002	
Контроль		8,55±0,767	14,15±0,124	0,61±0,023	
Гідропропілксантин (сполука 25)	19,0	6,41±0,321 -25,02	13,00±0,640 - 8,12	0,533±0,022* - 13,06	46,18
	57,0	5,21±0,054* - 39,10	9,59±0,511* -32,20	0,459±0,040* - 25,14	96,44
	114,0	5,11±0,224 - 40,20	10,25±0,419* - 27,53	0,495±0,011* - 19,21	86,94
α-токоферолу ацетат	10,0	4,26±0,238* - 50,18	8,23±0,299* - 41,85	0,504±0,041* - 17,65	109,68
Емоксипін	50,0	4,16±0,267* -51,41	4,23±0,185* - 70,12	0,456±0,045* - 25,62	147,15

Примітка: * – достовірність відносно до контролю (p<0,05).

Таблиця 2

Вплив похідного ксантину і препаратів порівняння на рівень α-ТФ і активність ГР у сироватці крові при «вітамінній» моделі гіперліпідемії у щурів

Сполуки, препарати, група	Доза, мг/кг	А-ТФ, мкмоль/л	ГР, мкмоль/мл-г	Σ, %
Інтактна група		3,46±0,285	36,99±2,77	
Контроль		2,00±0,034	8,30±0,94	
Гідропропілксантин (сполука 25)	19,0	2,90±0,264* +45,31	10,79±0,51* +29,97	75,42
	57,0	2,97±0,364* +48,47	9,96±1,31 +20,03	68,50
	114,0	4,92±0,133* +146,3	18,26±1,18* +120,03	256,38
α-токоферолу ацетат	10,0	6,66±0,203* 232,85	34,88±2,90* +320,18	621,53
Емоксипін	50,0	4,96±0,237* +147,92	33,23±2,12* +300,34	448,26

Примітка: * – достовірність відносно до контролю (p<0,05).

Активність фермента ГР найбільш виражено зберігалась при застосуванні гідропропілксантину в дозі 114 мг/кг (на 120,03%) і помірно – в дозі 19 мг/кг (на 29,97%). Активність цього фермента істотно відновлювалась при введенні препаратів порівняння – α-токоферолу ацетату та емоксипіну (на 320,18% і 300,34%).

Отже, при «вітамінній» моделі ГЛП виразною антиоксидантною дією характеризувався гідропропілксантин у дозах 57,0 мг/кг і 114,0 мг/кг. Препарати порівняння перевершували гідропропілксантин за силою такого ефекту. Умовний індекс ефективності α-токоферолу ацетату за процесами ПОЛ склав 109,68 і емоксипіну – 147,14, а стану АОС – 621,53 і 448,26 відповідно. В свою чергу, умовний індекс атерогеності процесів ПОЛ у гідропропілксантину склав 96,44 і 86,94 в дозах 57,0 мг/кг і 114,0 мг/кг, а стан АОС – 75,42, 68,50 і 256,38 в дозах 19,0, 57,0 і 114,0 мг/кг. Ця сполука виражено пригнічувала вивільнення (майже однаково в дозі 57,0 мг/кг і більше ТБК-АП у дозі 114,0 мг/кг)

проміжних і кінцевого продуктів ПОЛ, а також активізував АОС, що супроводжувалось відновленням запасів α-ТФ, що витрачається на інгібування вільних радикалів і стабілізацію фосфоліпідного шару біомембран. Підвищувала активність антиперекисного ферменту ГР, що пов'язано з пригніченням ліпоперекисів ліпідів і зниженням фондів як відновленого глутатіону, так і загального пулу тіольних груп.

Отже, гідропропілксантин гальмував ПОЛ як на початковому, так і на кінцевому етапах каскадного процесу. В дозі 19,0 мг/кг знижував помірно тільки рівень кінцевого продукту ПОЛ – ТБК-АП (на 25%).

Препарат порівняння емоксипін здебільшого діяв на проміжному, а α-токоферолу ацетату на кінцевому етапі каскадного процесу ПОЛ. Привертає увагу істотне збільшення запасів ендogenous α-ТФ і відновлення активності ферменту антиперекисного захисту ГР при введенні гідропропілксантину в дозі 114,0 мг/кг (умовний інтегральний індекс ефективності 256,38), в інших дозах ці властивості виявлялись незначно.

При «вітамінній» моделі ГЛП за здатністю пригнічувати початкові та кінцеві процеси ПОЛ лікарські засоби і речовину можна розташувати в порядку зниження так: емоксипін (147,15), α-токоферолу ацетат (109,68), гідропропілксантин (57,0 мг/кг – 96,44) і (114,0 мг/кг – 86,94); (19,0 мг/кг – 46,18).

Властивість підвищувати активність АОС цими препаратами проявлялась в порядку зниження так: α-токоферолу ацетат – 621,53; емоксипін – 448,26; гідропропілксантин (114,0 мг/кг) – 256,38; (19,0 мг/кг) – 75,42; (57,0 мг/кг) – 68,50.

При «твіновій» моделі ГЛП (табл. 3) дослідження процесів ПОЛ і АОС показало, що рівень кінцевого продукту – ТБК-АП – найсуттєвіше знижувався при введенні гідропропілксантину в дозі 57,0 мг/кг (на 34,12%) і 114,0 мг/кг (на 30,22%).

При цьому гідропропілксантин при найменшій дозі (19,0 мг/кг) проявляв незначний ефект (на 15,88%). Збільшення дози з 57,0 мг/кг до 114,0 мг/кг призводило до зниження рівня проміжних продуктів ПОЛ ДК (на 19,84% і 22,15%) і ТК (на 26,90% і 31,19%).



Вплив похідного ксантину і препаратів порівняння на рівень продуктів ПОЛ у сироватці крові при «твінової» моделі гіперліпемії у щурів

Сполуки, препарати, група	Доза, мг/кг	ТБК- АП, мкмоль/мл	ДК, мкмоль/мл	ТК, мкмоль/мл	Σ, %
Інтактна група		2,13±0,064	3,57±0,241	0,157±0,007	
Контроль		7,85±0,663	12,71±0,443	0,41±0,038	
Гідропропілксантин (сполука 25)	19,0	6,6±0,247 -15,88	11,00±0,683 - 13,44	0,376±0,009 - 8,38	34,42
	57,0	5,17±0,345* - 34,12	10,19±0,390* - 19,84	0,300±0,017* - 26,90	80,75
	114,0	5,48±0,227* - 30,22	9,89±0,585 - 22,15	0,282±0,011* - 31,19	83,22
α-токоферолу ацетат	10,0	5,05±0,294* - 35,64	7,48±0,176* - 41,12	0,341±0,027 - 15,52	108,08
Емоксипін	50,0	3,82±0,131* -51,35	4,84±0,217* - 61,92	0,314±0,034* - 23,41	168,59

Примітка: * – достовірність відносно до контролю (p<0,05).

Слід зазначити, що препарати порівняння α-токоферолу ацетат і емоксипін значно перевершували досліджувану речовину за показниками процесів ПОЛ. Так, рівень ТБК-АП, ДК і ТК при введенні α-токоферолу знижувався виразно (на 35,64%, 41,12% і 15,52% відповідно), а при застосуванні емоксипіну ще суттєвіше (на 51,35%; 61,92% і 23,41%).

Отже, гідропропілксантин характеризувався найбільшою здатністю інгібувати продукти ПОЛ – ТБК АП, ДК і ТК в дозах 57,0 мг/кг і 114,0 мг/кг.

При введенні гідропропілксантину виявлено факт гальмування процесу виснаження запасів ендogenous α-ТФ (табл. 4). Істотно відновлювались запаси α-ТФ, що витрачається на інгібування вільних радикалів і стабілізацію фосфоліпідного шару біомембран, при введенні цієї сполуки в дозі 114,0 мг/кг – (на 122,8%) і помірно в дозі 19,0 мг/кг (на 50,0%) і 57 мг/кг (на 59,59%).

Таблиця 4

Стан антиоксидантної системи під впливом похідного ксантину і препаратів порівняння при «твінової» моделі гіперліпемії у щурів

Сполуки, препарати, група	Доза, мг/кг	α-ТФ, мкмоль/мл	ГР, мкмоль/мл-год	Σ, %
Інтактна група		3,77±0,157	36,56±1,37*	
Контроль		1,90±0,041	15,78±0,83	
Гідропропілксантин (сполука 25)	19,0	2,85±0,108* +50,0	22,21±0,91* +40,81	90,98
	57,0	3,04±0,106* +59,59	20,81±1,32 +31,93	91,98
	114,0	4,24±0,231* +122,8	44,23±2,28 +180,35	395,73
α-токоферолу ацетат	10,0	6,97±0,163* 232,85	59,76±2,32* +342,60	670,6
Емоксипін	50,0	5,47±0,166* +187,29	79,73±3,05* +405,41	762,2

Примітка: * – достовірність відносно до контролю (p<0,05).

Слід зазначити, що класичний антиоксидант α-токоферолу ацетат і емоксипін значно перевершували гідропропілксантин за рівнем ендogenous α-токоферолу (збільшення вмісту в крові на 232,8% і 187,2%). Водночас, у них виявлена здатність відновлювати активності антиперекисного фермента ГР (на 342,6% і 405,4%). Досліджувана сполука гідропропілксантин значно поступалась препаратам порівняння, і зі збільшенням дози ця перевага зменшувалась. Так, при введенні цієї речовини в дозах 19,0 мг/кг і 57,0 мг/кг спостерігали помірну активацію антиперекисного фермента (на 40,81% і 31,93%), а в дозі 114,0 мг/кг істотно (на 180,35%).

Отже, гідропропілксантин істотно збільшував фонд ендogenous α-ТФ, що витрачається на гальмування початкових і кінцевих процесів СПО, а також відновлював активність ферменту ГР, поступаючись при цьому препаратам порівняння α-токоферолу ацетату й емоксипіну.

У результаті експерименту з формування «твінової» моделі ГЛП встановлено значення інгібування синтезу кінцевих і проміжних продуктів ПОЛ. Так, умовний інтегральний індекс ефективності в порядку зниження склав: емоксипін – 168,59; α-токоферолу ацетат – 108,08; гідропропілксантин у дозі 114,0 мг/кг – 83,22; в дозі 19,0 мг/кг – 37,42.

Умовний інтегральний індекс ефективності препаратів, що впливають на стан АОС, у порядку зниження наступний: емоксипін – 762,2; α-токоферолу ацетат 670,6; гідропропілксантин в дозі 114,0 мг/кг – 395,73; 57,0 мг/кг – 91,98; 19,0 мг/кг – 90,98.

Слід зазначити, що як гідропропілксантин у дозі 57,0 мг/кг і 114,0 мг/кг, так і препарати порівняння гальмували більшою мірою синтез кінцевого продукту ПОЛ – ТБК-АП.

ВИСНОВКИ

1. Рівень ТБК-АП найсуттєвіше знижувався при використанні препарату в дозі 114,0 мг/кг («вітамінна» модель ГЛП) та 57,0 мг/кг («твінова» модель ГЛП).

2. При «вітамінній» моделі найсуттєвіше рівень ДК і ТК знижувався в дозі 57,0 мг/кг. Ці показники аналогічно



змінювались виразно при використанні препарату в дозі 114,0 мг/кг при «твіновій» моделі.

3. Гідропропілксантин впливав на показники АОС – α -ТФ та ГР помірно, поступаючись препаратам порівняння.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 41–46.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, –1989.– С. 130-131.
3. Бела́й И.М. Исследование гиполипидемических и антиоксидантных свойств пикамилаона и карнитина гидрохлорида / И.М. Бела́й, В.В. Дунаев, В.С. Тишкин // Український ревматологічний журнал. – 2001. – №1 (3). – С. 55–57.
4. Бела́й И.М. Экспериментальное исследование антиатеросклеротического действия средств природного происхождения / И.М. Бела́й // Фармакологічний вісник. – 1999. – №1. – С. 10–12.
5. Бела́й И.М. Фармакодинамические эффекты никотиновой кислоты при ги-перлипидемии в гериатрической практике / И.М. Бела́й // Український медичний часопис. – 2000. – Т. V/VI, №3 (17). – С. 101–104.
6. Беленичев И.Ф. Способ определения α -токоферола в биологическом материале / И.Ф. Беленичев, В.С. Тишкин, И.Н. Башкин // Труды 4-й конференции врачей-лаборантов республики Беларусь. – Гродно, 1991. – С. 66.
7. Василенко Ю.К. Сравнительное исследование гиполипидемических свойств тритерпеноидов / Василенко Ю.К. // Хим.-фарм. журн. – 1980. – №8. – С. 50–53.
8. Коган В.С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / Коган В.С., Орлов О.Н., Прилишко Л.Л. – М.: Медицина, 1986. – 287 с.
9. Yousufzai S.Y.K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S.Y.K. Yousufzai, M. Skiddiqi // Experientia. –1976. – Vol32, №8. – P. 1033–1034.

Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Остапенко А.О., здобувач каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Адреса для листування:

Білай Іван Михайлович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Тел.: (061) 232 22 94.

E-mail: klinpharmfpo@mail.ru

Поступила в редакцію 04.04.2012 г.