



І.М. Білай, А.О. Остапенко, М.І. Романенко, М.П. Красько

ВИВЧЕННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-ІЗОПРОПОКСИПРОПІЛ)-3-МЕТИЛ-8-(4-МЕТИЛПІПЕРИДИН-1-ІЛ)-КСАНТИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ У КРОЛІВ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: експериментальна гіперліпідемія, похідні 3-метилксантину, гіполіпідемічна активність.

Ключевые слова: экспериментальная гиперлипидемия, производные 3-метилксантина, гиполлипидемическая активность.

Key words: the experimental hyperlipidemy, 3-methylxanthine derivatives, hypolipidemic activity.

Вивчено гіполіпідемічну активність уперше синтезованого похідного 3-метил-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-ксантину за умов експериментальної гіперліпідемії у кролів. Цей скринінг дозволив визначити певні закономірності між структурою досліджуваної сполуки та спрямованістю й вираженістю змін гіполіпідемічної активності крові дослідних тварин. Окрім цього, з'ясовано перспективність подальших фармакологічних досліджень у цьому синтетичному ряду похідних ксантину.

Изучены гиполлипидемические свойства впервые синтезированного производного 3-метил-7-β-гидрокси-γ-изопропоксипропилксантина в условиях экспериментальной гиперлипидемии у кролей. Этот скрининг позволил определить некоторые закономерности между структурой соединений и направленностью и выраженностью изменений гиполлипидемической активности в крови опытных животных. Кроме того, установлена перспективность дальнейших фармакологических исследований в этом синтетическом ряду производных ксантина.

It was made investigation from studying of the hyperlipidemia activity new firstly synthesised derivative of 3-methyl-7-β-hydroxy-γ-isopropoxypropylxanthine at the experimental hyperlipidemia in rabbits by us. This screening helped to indicate main dependences between structure of investigated substances and expression of changes at «lipid mirror» of blood in experimental animals. Besides it was stayed finally the perspectives, of future pharmacological achievements at this synthetic line of xanthine's derivatives.

Атеросклероз посідає одне з перших місць у структурі захворювань органів серцево-судинної системи у хворих похилого та старечого віку. Він характеризується прогресуючим перебігом, ускладненнями (інфаркт міокарда, інсульты тощо), втратою працездатності та високим ступенем інвалідизації [6]. Незважаючи на значні успіхи в профілактиці й лікуванні атеросклерозу, останніми роками спостерігається тенденція до збільшення захворюваності населення у багатьох країнах [1,2,5]. У зв'язку з цим, викликає інтерес призначення противоатеросклеротичної терапії особам похилого та старечого віку з коронарним атеросклерозом, гіпертонічною хворобою, інсультами.

Використовувані в сучасній медицині деякі похідні ксантину (пентоксифілін, агапурин, еуфілін) виявляють комплексність терапевтичної дії завдяки унікальному клітинному механізму (впливу на A_1 , A_2 , аденозинові рецептори, активності ізоферментів 3',5'-фосфодіестерази PDE₁-PDE₅). Виявлено антиоксидантну, протизапальну, діуретичну дію ксантинів, що актуально, враховуючи сумісний перебіг артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця, транзиторної ішемічної атаки, цукрового діабету, метаболічного синдрому Х. Тому створення антиатеросклеротичних препаратів на основі похідних ксантину є перспективним завдяки сучасній фармацевтичній науці [5].

МЕТА РОБОТИ

Вивчення впливу 7-(2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(4-метилпіперидин-1-іл)-ксантину на вміст загального холестерину, β-ліпопротеїнів і тригліцеридів у сироватці крові кролів з експериментальною гіперліпідемією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами скринінгових досліджень гіполіпідемі-

чної дії нових похідних 7-β-гідрокси-γ-(моно- та дихлорофенокси)пропілксантинів, синтезованих на кафедрі біохімії та лабораторної діагностики під керівництвом професора М.І. Романенко, у щурів з гіперліпідемією, викликаною введенням холестерину та вітаміну D₂, а також детергенту твіну-80 найвиразніше знижував рівень ліпідів 7-(2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(4-метилпіперидин-1-іл)-ксантин.

Гіполіпідемічну активність вивчено під керівництвом професора І.М. Білая на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації факультету післядипломної освіти ЗДМУ.

Для детальнішого вивчення гіполіпідемічних властивостей 7-(2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(4-метилпіперидин-1-іл)-ксантину у 46 безпорідних кролів масою 2,6–3,5 кг додатково використано модель гіперліпідемії (ГЛП), яку відтворювали за методом М.М. Анічкова щоденним введенням холестерину в дозі 250 мг/кг в соняшниковій олії. Водну суспензію 7-(2-гідрокси-3-ізопропокси-пропіл)-3-метил-8-(4-метилпіперидин-1-іл)-ксантину (в дозі 50 мг/кг, ефективна доза, отримана методом пробіт-аналізу), а також еталонний препарат аторвастатин (в дозі 20 мг/кг) вводили тваринам через 1 год після прийому атерогенної суміші.

Тварин, використаних в експерименті, утримували в стандартних умовах віварію, відповідно до вимог, що висуваються до утримання лабораторних тварин. Тварини отримані з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України. Усі процедури здійснювали згідно «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях» і «Правил доклінічної оцінки безпечності фармакологічних препаратів (GLP)» [8,9].

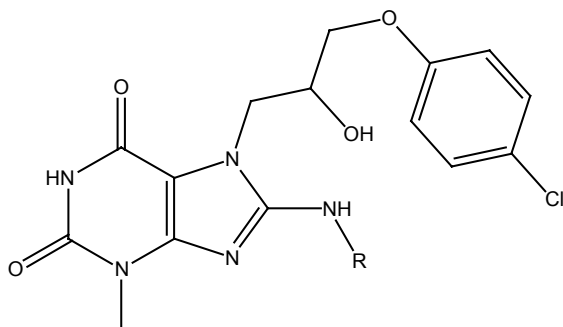


Схема 1. Загальна формула 8-N-алкіламінопохідних 3-метил-7-β-гідрокси-γ-n-хлорфеноксипропілксантину.

Дію сполуки досліджували в лікувально-профілактичному режимі, тобто 7-(2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(4-метилпіперидин-1-іл)-ксантин вводили через годину після вживання тваринами холестерину (введення сполуки починали з 45 доби експерименту).

Досліди проведено на 29 кролях-самцях вагою 2,8–3 кг. Тварин розподілено на 4 групи. До початку годування, а також на 15, 30, 45, 60, 70, 80, 90 дні годування у кролів робили забір крові з крайової вени вуха для дослідження показників ліпідного обміну. На 90 день усіх кролів забили під етамінал-натрієвим наркозом повітряною емболією, для дослідження взято аорти (згідно «Методичних рекомендацій з виведення тварин з експерименту» [9]). Кров

центрифугували при 1500 об/хв, виділяли сироватку, в якій визначали вміст загального холестерину за методом Ілька, β-ліпопротеїдів (β-ЛП), тригліцеридів [3]. Отримані результати оброблювали статистично, визначали достовірність з урахуванням t-критерію Стьюдента. Дані сполук порівнювали з аналогічними для контролю та еталонних препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами експерименту встановлено зміни ліпідного обміну у кролів з ГЛП за впливу 7-(2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(4-метилпіперидин-1-іл)-ксантину (табл. 1).

З наведеної таблиці видно, що сполука 25 почала знижувати рівень холестерину з 25 доби годування (на 27,8%). Препарат порівняння аторвастатин виявляв гіпохолестеролемічну дію на 15 та 25 добу введення (на 27,3 та 25,4% відповідно). Цей ефект посилювався на 35 та 45 добу введення (80 та 90 доба холестеринового годування) (ЗХС знижувався на 30,4 та 34,1% відповідно при введенні аторвастатину та на 28,7 та 33,1% відповідно при введенні сполуки 25).

Рівень ТГ препарат порівняння аторвастатин знижував на 25 та 45 добу введення (70 та 90 доба холестеринового годування) – на 24,1 та 16,9% відповідно. При цьому, досліджувана сполука підвищувала рівень ТГ на 26,5% (на 35 добу введення) та на 43,8% (на 25 добу введення).

Помірно знижувала рівень β-ЛП сполука 25 на 24,9 та 19,0% відповідно (на 25 та 35 добу введення). Водночас

Таблиця 1

Динаміка змін показників ліпідного обміну в сироватці крові при введенні досліджуваних сполук у лікувальному режимі на фоні холестеринового годування відносно даних для контролю (%)

Сполука, група	Дні експерименту							
	результат	15 доба	30 доба	45 доба	60 доба	70 доба	80 доба	90 доба
	Дні введення досліджуваних сполук							
				результат	15 доба	25 доба	35 доба	45 доба
Холестерин в сироватці крові (мМоль/л)								
Контрольна (n=7)	1,30±0,14	5,64±0,96	9,08±0,58	10,33±0,99	12,75±1,10	13,92±0,82	15,19±0,94	17,03±0,90
Аторвастатин (n=7)	1,46±0,15	5,51±0,50	10,20±0,97	8,51±0,94	9,27±0,76 p<0,05 -27,3%	10,38±0,66 p<0,01 -25,4%	10,57±0,92 p<0,01 -30,4%	11,22±1,53 p<0,01 -34,1%
Сполука 25 (n=8)	1,24±0,10	6,80±0,54	8,06±0,92	9,22±0,69	9,65±1,08 p>0,05 -24,3%	10,05±1,01 p<0,05 -27,8%	10,82±0,26 p<0,001 -28,7%	11,40±0,53 p<0,001 -33,1%
Тригліцериди в сироватці крові (мМоль/л)								
Контрольна (n=7)	0,27±0,009	0,91±0,058	0,78±0,066	1,17±0,071	1,45±,121	1,62±0,096	2,00±0,092	3,50±0,183
Аторвастатин (n=7)	0,47±0,043	0,50±0,032	1,03±0,062	1,21±0,080	1,42±0,080 p>0,05 -2,1%	1,23±0,083 p<0,05 -24,1%	1,91±0,091 p>0,05 -4,5%	2,91±0,064 p<0,05 -16,9%
Сполука 25 (n=8)	0,60±0,059	0,91±0,073	1,19±0,021	1,43±0,119	1,17±0,166 p>0,05 -19,32%	1,80±0,058 p>0,05 +11,1%	2,53±0,111 p<0,01 +26,5%	3,13±0,120 p>0,05 -10,6%
β-ліпопротеїди в сироватці крові (мМоль/л)								
Контрольна (n=7)	112,8±3,29	205,5±7,55	328,8±11,23	272,1±16,28	238,1±21,55	345,0±16,29	380,0±17,93	436,9±14,61
Аторвастатин (n=7)	93,1±9,77	153,7±11,64	382,5±21,77	346,2±12,13	174,3±6,57 p<0,05 -26,8%	200,7±19,00 p<0,001 -41,9%	253,1±18,97 p<0,001 -33,4%	318,7±10,93 p<0,001 -27,1%
Сполука 25 (n=8)	95,6±8,32	226,8±8,61	264,3±10,75	291,2±15,02	245,6±11,07 p>0,05 +3,1%	259,4±17,64 p<0,001 -24,9%	308,1±15,87 p<0,05 -19,0%	363,1±12,50 p>0,05 -16,9%



аторвастатин знижував рівень цього показника на 26,8% (на 15 добу), 41,9% (на 25 добу), 33,4% (на 35 добу) і 27,1% (на 45 добу введення) відповідно.

Отже, введення досліджуваних сполук у лікарському режимі супроводжувалось вираженою гіполіпідемічною дією. Отримані дані засвідчують, що сполука 25 не поступається за гіпохолестеринемічною активністю широко застосовуваному в медичній практиці препарату з групи інгібіторів синтезу ендogenous холестеролу – аторвастатину. Окрім того, ця сполука виявляє значний гіпо- β -ліпопротеїнемічний ефект, порівняно з аторвастатином.

Сполука 25 має гіпотріагліцеридемічну дію, що перевищує аналогічну для аторвастатину. Необхідно зазначити, що сполука 25 виявляє комплексну гіполіпідемічну активність, що потребує подальшого її вивчення в аспекті антиатеросклеротичної дії (в аспекті специфічних видів токсичності та біологічної активності – антиоксидантної, антиагрегантної, протизапальної, діуретичної тощо).

ВИСНОВКИ

Показано перспективність і доцільність пошуку гіполіпідемічних засобів серед похідних 3-метилксантинів, що дає можливість розробки нових гіполіпідемічних та антиатеросклеротичних засобів. Встановлено, що речовина 25 має високі показники диференційованої гіполіпідемічної дії при експериментальній гіперліпідемії у кролів і не поступається

широко відомим сучасним препаратам, використовуваним у медичній практиці. Сполука 25 потребує розширеного вивчення антиатеросклеротичної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Богацкая Л.Н.* Дислипотеинемии и их коррекция / *Богацкая Л.Н., Новикова С.Н.* // Лікування та діагностика. – 1997. – №1. – С. 20–25.
2. *Візір А.Д.* Клініко-експериментальне вивчення кардіопротекторної дії тіатріазоліну/ *Візір А.Д., Дунаєв В.В., Тишкін В.С.* // Сучасні проблеми фармакології: Тези доп.І нац. з'їзду фармакологів України. – К., 1995. – С. 28.
3. *Камышиников В.С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: В 2-х т. / *Камышиников В.С.* – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 324 с.; Т. 2. – 376 с.
4. *Климов А.Н.* Липиды, липопротеиды и атеросклероз / *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* – СПб: ПитерПресс, 1995. – 318 с.
5. *Романенко Н.И.* Синтез и гиполлипидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / *Н.И. Романенко, Б.А. Применко, В.С. Якушев и др.* // Запорож. мед. журн. – 2004. – №3 (24). – С. 127–129.
6. *Превентивная кардиология: Руководство / Под ред. Г.И. Косицкого.* – М.: Медицина, 1987. – 511 с.
7. *Современные возможности профилактики атеросклероза. Место правастатина: Материалы круглого стола // Кардиология.* – 1996. – №6. – С. 97–104.
8. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001. – С. 265–528.*
9. *Методические рекомендации по выведению лабораторных животных из эксперимента – К., 1986. – С. 12.*

Відомості про авторів:

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

Остапенко А.О., зав. експрес-лабораторії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня».

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Красько М.П., к. мед. н., доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології ЗДМУ.

Адреса для листування:

Остапенко Андрій Олександрович. 69096, м. Запоріжжя, вул. Бородинська, б. 7, кв. 18.

Тел.: (0612) 52 52 19.

E-mail: ostapenko1966@mail.ru