

міститься калій бромат у концентраціях більших, ніж допущені за даними Всесвітньої продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (ФАО).

Якісне дослідження вмісту калію бромату у досліджуваних зразках показали, що вміст небезпечного канцерогену калію бромату не перевищує допустимої норми за даними Всесвітньої продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (ФАО).

Література:

1. Георгіянц В.А. Фармацевтична броматологія: навч. посіб./ За заг. ред. проф Георгіянц В.А. – Х. : Вид-во НФаУ, 2013. – 324 с.
2. Визначення вмісту хімічних елементів у хлібі методикою мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою / Проданчук Г.М., Макаров О.О. // Проблеми харчування. – 2010. – № 3-4(23). – С. 72-76.
3. Дробот В. І. Технологія хлібопекарного виробництва / Дробот В.І. Технологія хлібопекарного виробництва. – К.: Логос, 2002. – 365 с.

Іванченко Д. Г., кандидат фармацевтичних наук,
доцент, доцент кафедри біологічної хімії

Романенко М. І., доктор фармацевтичних наук,
професор, професор кафедри біологічної хімії

Долгих О. П., старший лаборант кафедри біологічної хімії
*Запорізький державний медичний університет
м. Запоріжжя, Україна*

ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПОХІДНИХ 1-П-ХЛОРОБЕНЗИЛ-8-БРОМО-7-ЕТИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

В усьому світі поширеність метаболічного синдрому (МС) знаходиться в діапазоні від <10% до 84% в залежності від регіону, міського чи сільського середовища, складу (статі, віку, расової та етнічної приналежності) досліджуваного населення та визначення синдрому [1, с. 23-32; 2, с. 362-371]. Загалом, за оцінкою Міжнародної федерації діабету, 25% дорослого населення у світі має МС [3]. МС визначається як сукупність взаємопов'язаних фізіологічних, біохімічних, клінічних і метаболічних факторів, які безпосередньо підвищують ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, цукрового діабету II типу та смертності від цих хвороб [4, с. 2735-2752; 5, с. 3066-3072]. Інсулінорезистентність, вісцеральне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, генетична

сприйнятливість, підвищений артеріальний тиск, гіперкоагулюючий стан та хронічний стрес – це кілька факторів, які призводять до розвитку МС.

Дисліпідемія характеризується спектром ліпідних аномалій, які характеризуються порушенням структури, метаболізму та біологічної активності як атерогенних ліпопротеїнів, так і антиатерогенних. Здебільшого вважається, що дисліпідемія, пов'язана з резистентністю до інсуліну, є прямим наслідком збільшення секреції ЛПДНЩ (ліпопротеїни дуже низької щільності) печінкою [6, с. 232-240]. ЛПДНЩ метаболізуються як залишкові ліпопротеїни та ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності), які можуть сприяти формуванню атероми. Ці аномалії тісно пов'язані з підвищеним окисним стресом та ендотеліальною дисфункцією, тим самим посилюючи прозапальний характер макросудинної атеросклеротичної хвороби.

На сьогоднішній день виділяють профілактичні заходи та фармакологічне лікування МС. Фармакологічне лікування слід розглядати для тих пацієнтів, чий фактори ризику адекватно не зменшуються профілактичними заходами та змінами способу життя [7, с. 2875-2887]. Відомо, що різноманітні похідні ксантину [8, с. 32] та аденіну [9, с. 555-557] виявляють гіполіпідемічну дію.

Отже, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів гіполіпідемічної дії є перспективною та актуальною.

Метою даної роботи є синтез неописаних в літературі похідних 1-п-хлоробензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантину та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Bruker SF-200 (робоча частота 200 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера [10, с. 1-144] у дослідах на білих мишах.

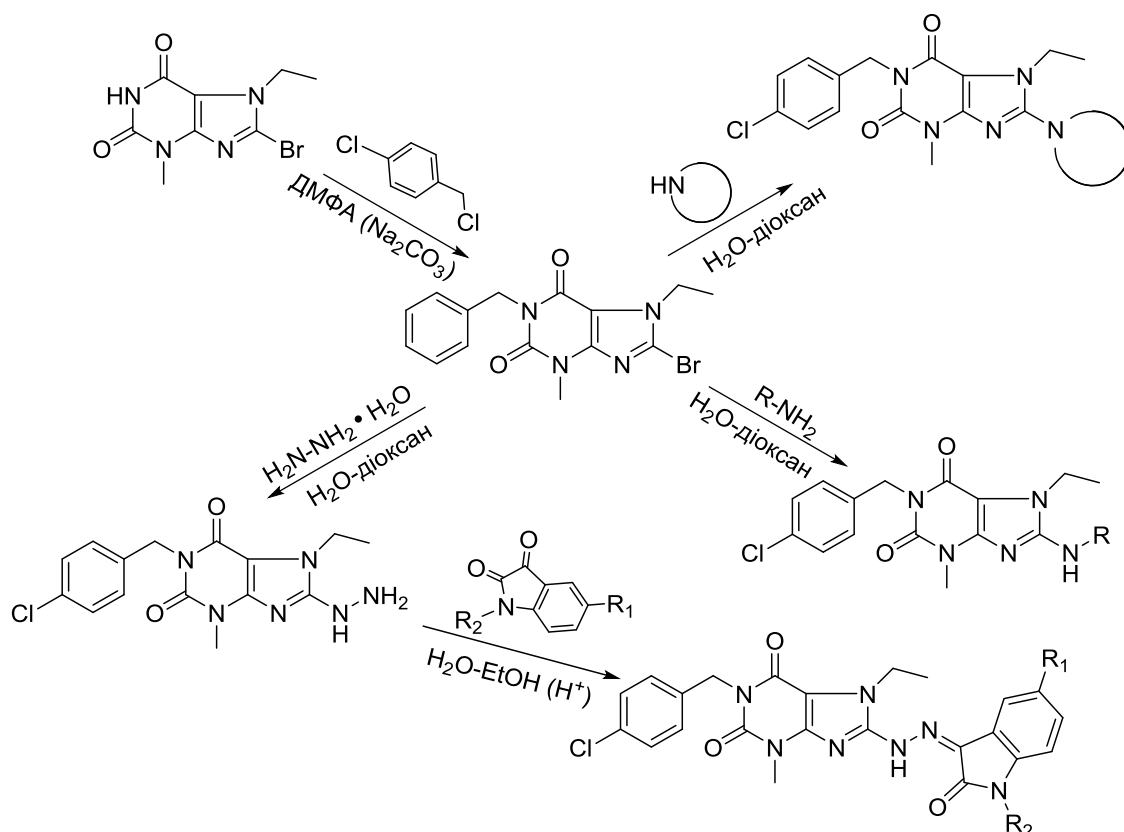
Гіполіпідемічну активність вивчали при експериментальній гіперліпідемії, яку створювали за короткотривалою моделлю Jowsufszai-Siddigi (пероральне зондове введення дорослим щурам-самцям лінії Вістар вагою 220-280 г холестеролу в добовій дозі 40 мг/кг та фактору порушення ліпідного метаболізму й посилення всмоктування стероїдів в кишечнику – 0,125% олійного розчину ергокальциферолу в добовій дозі 8 мл/кг) [11, с. 1-528; 12, с. 1033-1034]. Водну суспензію ксантинів в дозі 50 мг/кг додавали per os через одну год після введення гіперліпідогенної суміші протягом 5 днів. На шостий день після наркотизації етиловим етером здійснювали забір крові з біфуркації аорти. Формували також групи тварин: інтактні (введення дистильованої води 30 мл/кг), контрольні (введення суміші холестерол-ергокальциферол без додавання препаратів) та щури, яким вводили еталонні препарати (аторвастатин, фенофібрат). Кров центрифугували при 1500 об/хв,

виділяли сироватку. В сироватці крові щурів визначали вміст загального холестеролу за методом Ілька. В якості еталону порівняння використовували аторвастатин в дозі 10 мг/кг та фенофібрат в дозі 60 мг/кг.

Результати та їх обговорення. В якості вихідної сполуки був обраний 8-бромо-7-етил-3-метилксантин [13, с. 660-663.], взаємодія якого з п-хлоробензилхлоридом в середовищі диметилформаміду (ДМФА) в присутності Na_2CO_3 веде до утворення 1-п-хлоробензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантину (Схема 1). Нагріванням 1-п-хлоробензил-8-бромопохідного з первинними чи вторинними амінами в середовищі водного діоксану синтезовані відповідні 8-амінопохідні. Також нами вивчена реакція 1-п-хлоробензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантину з гідрaziном гідратом, яка веде до утворення 1-п-хлоробензил-8-гідрaziно-7-етил-3-метилксантину, взаємодія якого з 1,5-заміщеними ізатину в середовищі водного етанолу реалізується утворенням відповідних похідних індолон-2-іліден-3-гідрaziноксантину.

Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Чистота синтезованих речовин контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Схема 1



Попередньо був розрахований показник гострої токсичності для щурів та мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності.

Вивчення гострої токсичності *in vivo* показало, що синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності, що узгоджується з розрахованими даними. Серед отриманих сполук за показниками гіполіпідемічної активності виявлені сполуки, які не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталони порівняння.

Висновки. Встановлено певні закономірності в ряді «хімічна структура – біологічна дія». Для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження. Робота в даному напрямку триває.

Література:

1. Desroches S. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome / S. Desroches, B. Lamarche // *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. – 2007. – Vol. 32, № 1. – P. 23-32.
2. The prevalence of metabolic syndrome in various populations / G. D. Kolovou, K. K. Anagnostopoulou, K. D. Salpea, D. P. Mikhailidis // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2007. – Vol. 333, № 6. – P. 362-371.
3. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
4. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 17. – P. 2735-2752.
5. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus / P. W. F. Wilson, R. B. D'Agostino, H. Parise, L. Sullivan, J. B. Meigs // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 20. – P. 3066-3072.
6. Ginsberg H. N. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes / H. N. Ginsberg, Y.-L. Zhang, A. Hernandez-Ono // *Archives of Medical Research*. – 2005. – Vol. 36, № 3. – P. 232-240.
7. Deen D. Metabolic syndrome: time for action / D. Deen // *The American Family Physician*. – 2004. – Vol. 69, № 12. – P. 2875-2887.
8. Безпечність 7-2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(4-фенілпіперазин-1-іл)-ксантину при гіперліпідемії / І. М. Білай, А. О. Остапенко, М. І. Романенко, С. І. Білай // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2011. – № 5. – С. 32.
9. Synthesis and hypolipemic activity of new 9-substituted adenines / R. Roveri, V. Cavrini, R Gatti et al // *Eur. J. Org. Chem.* – 1983. – № 18 (6). – P. 555-557.
10. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М. : Медицина, 1974. – 144 с.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
12. Yousufzai S. Y. K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / Yousufzai S. Y. K., Siddigi M. // *Experientia*. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033-1034.

13.Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование /
Прийменко Б. А., Романенко Н. И., Гармаш С. Н. и др. // Укр. хим. журн. –
1985. – Т. 51, № 6. – С. 660-663.

Ривак Т. Б., кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри клінічної фармації,
фармакотерапії та медичної стандартизації

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
м. Львів, Україна*

ПРОБЛЕМА ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ ЛІКОВИХ «КОКТЕЙЛІВ» У РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Проблема небезпеки виникнення ускладнень фармакотерапії (ФТ) внаслідок призначення необґрунтовано великої кількості лікарських засобів (ЛЗ) в умовах стаціонарного лікування, зокрема через розвиток лікових взаємодій (ЛВ) при застосуванні так званих інфузійних «коктейлів» у реальній клінічній практиці на сучасному етапі розвитку вітчизняної системи охорони здоров'я, є надзвичайно актуальною. Результати попередньо проведених нами досліджень (2012 р.) засвідчили, що можливість виникнення ускладнень ФТ при застосуванні 3-4 ЛЗ у інфузійному «коктейлі» складає 19%, тоді як 5-7 ЛЗ сягає 81%, тобто ризик зростає більш ніж у 4 рази [3, 4].

Мета дослідження – раціоналізація ФТ шляхом попередження помилок при сумісному застосуванні ЛЗ.

Матеріали та методи. Інформаційним ресурсом для проведення дослідження слугували: 30 листків лікарських призначень (ЛЛП), адаптована методика оцінки ФТ із виявлення DRPs (drug-related problems, ліко-пов'язані проблеми) [4]; медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі [2]; чинні інструкції для медичного застосування ЛЗ [1]; контролер ЛВ – drug interaction checker [5]. Застосовано методи системного аналізу, клініко-фармакологічний, клініко-фармацевтичний. Конфлікт інтересів – відсутній.

Результати. Проведено ретроспективний аналіз 30 ЛЛП пацієнтів із бронхіальною астмою, які перебували на стаціонарному лікуванні в 3-х клініках м. Львова (за період 2016 р.). За результатами дослідження встановлено, що у 28 (93,3%) аналізованих нами ЛЛП, було призначено так звані інфузійні лікові «коктейлі», коли декілька готових ЛЗ вводили в одному об'ємі (флакони), доцільність цих «коктейлів» – сумнівна, через високу ймовірність виникнення фармацевтичної несумісності. За складом аналізованих «коктейлів» вміщували від 3-х до 7-ми ЛЗ. У 50,0% випадків призначався