



И.М. Белай¹, А.А. Остапенко², Н.И. Романенко¹, Н.П. Красько¹

ВЛИЯНИЕ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-ИЗОПРОПОКСИПРОПИЛ)-3-МЕТИЛ-8-(4-МЕТИЛПИПЕРИДИН-1-ИЛ)-КСАНТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

¹Запорожский государственный медицинский университет,
²КУ «Запорожская обласная клиническая больница»

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 гіполіпідемічної активності вперше синтезованого похідного 3-метил-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропілксантину за умов експериментальної гіперліпідемії у щурів. Встановлена перспективність подальших фармакологічних досліджень у цьому ряду похідних ксантину.

Изучены гиполлипидемические свойства впервые синтезированного производного 3-метил-7-β-гидрокси-γ-изопр-опоксипропилксантина в условиях экспериментальной гиперлипидемии у крыс. Установлена перспективность дальнейших фармакологических исследований в этом синтетическом ряду производных ксантина.

Hyperlipidemic activity of first synthesised derivate of 3-methyl-7-β-hydroxi-γ-isopropoxipropylxanthine in experimental hyperlipidemia in rats was studied. Perspectives of further pharmacological study in this line of xanthine's derivatives were defined.

В современной практической медицине ощущается острый дефицит оригинальных препаратов для применения при лечении атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. В этом контексте особое внимание обращают на себя производные пурина и ксантина, играющие важную роль в регуляции физиологических функций растительных (зеатин) и животных (АДФ, циклический АМФ и др.) организмов. Известно, что аналоги изучаемых веществ проявляют коронаролитическую, антигипертензивную, противогерпетическую, антифлогогенную, бронхолитическую, салуретическую, антиагрегантную и миорелаксирующую активности [6].

Применяемые в настоящее время средства и методы лечения атеросклероза далеки от совершенства. Опыт практического применения противоатеросклеротических средств свидетельствует, что большинство из них не соответствуют современным критериям эффективности и безопасности.

Таким образом, широкая распространенность атеросклероза и его клинических проявлений диктует постоянную необходимость поиска и создания эффективных средств лечения и профилактики этого патологического состояния. Следует отметить, что гиполлипидемическая, антиатероматозная и антиоксидантная активность производных ксантина практически не изучена [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проведение исследований специфической фармакологической активности производного 7-β-гидрокси-γ-(моно-и дихлорофенокси) пропилксантина, условно названного «γ-гидропропилксантином» (соединение 25), на липидный обмен на 2 моделях гиперлипидемии – витаминной и твиновой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальную гиперлипидемию (витаминная модель) воспроизводили путем введения животным (крысам)

перорально зондом в желудок ХС в дозе 40 мг/кг в подсолнечном масле и эргокальциферола в дозе 350 000 ЕД/кг в течение 5 суток (S.Y.K. Jousufzai, M. Siddiqi, 1976) [8].

Твиновую модель гиперлипидемии воспроизводили путем введения детергента – твина-80 (связывает липиды сыворотки крови, образует мицеллы, изолированные от действия ЛП-липазы) в дозе 200 мг/кг внутрибрюшинно однократно. Исследуемое вещество вводили перорально, предварительно на протяжении 5 дней, проводя последнее введение вместе с твином [2].

Исследуемое наиболее активное вещество изучали при применении различных доз гидропропилксантина (соединение 25): 19; 57 и 114 мг/кг. В качестве препаратов сравнения взяты широко используемые для лечения атеросклероза препараты – аторвастатин из группы статинов, фенофибрат из группы фибратов и никотиновая кислота.

Спустя 12 часов от момента последнего введения атерогенных препаратов и исследуемых средств у животных под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость, из подвздошной артерии забирали кровь и иссекали аорту. Для исследования избраны показатели, характеризующие противоатеросклеротическое действие препаратов – содержание общего холестерина (ОХС) (по методу Илька и ферментативно), триглицеридов (ТГ) (ферментативно), β-липопротеидов (ЛПНП + ЛПОНП) (β-ЛП) в сыворотке крови, содержание холестерина в ткани аорты (по цветной реакции Либермана-Бурхарда) [3,5]. Условный индекс эффективности отражает сумму процентов снижения уровня ОХС, ТГ, β-ЛП в сыворотке крови и ХС в ткани аорты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что производное ксантина и эталонные антиатеросклеротические средства неоднозначно изменяли показатели липидного обмена, т. е. в различной степени снижали патологически повышенный уровень ХС, ТГ, β-ЛП.



Таблица 1

Результаты исследования гиполлипидемической и антиатерогенной активности гидропропилксантина (соединение 25) при «витаминной» модели гиперлипидемии у крыс

Соединения, препараты, группа	Доза, мг/кг	Сыворотка крови			ХСв ткани аорты, мкмоль/л	Σ, %
		ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	β-ЛП, условные единицы		
Интактная группа		1,48±0,077	0,56±0,049	73,50±5,24	22,36 ±1,75	
Контроль		2,20±0,059	0,78±0,079	95,00±2,35	25,58±1,75	
Гидропропилксантин (соединение 25)	19,0	1,87±0,077 -15,18	0,64±0,082 -30,39	82,63±1,927* -13,03	19,53±1,23* -23,54	68,35
	57,0	1,40±0,097* -36,53	0,54±0,033* -30,39	78,50±3,66* -17,37	13,28±0,82* -48,09	132,40
	114,0	1,29±0,106 -41,50	0,47±0,034 -16,89	74,88±1,504 -21,18	13,66±0,39* -46,58	147,54
Аторвастатин	20,0	1,71±0,146* -22,34	0,69±0,017 -11,90	78,75±3,01* -17,11	20,25±0,54* -20,82	72,1
Фенофибрат	50,0	1,87±0,080* -14,84	0,71±0,023 -8,84	82,56±4,85* -13,10	20,10±1,02* -21,40	58,1
Никотиновая кислота	500,0	1,95±0,070* -11,54	0,66±0,034 -15,43	86,00±2,01* -9,47	19,86±0,82* -22,34	58,6

Примечание: * – достоверность по отношению к контролю (p<0,05).

Таблица 2

Влияние производного ксантина и эталонных средств на показатели липидного обмена в сыворотке крови и ткани аорты при «твиновой» модели гиперлипидемии у крыс

Соединения, препараты, группа	Доза, мг/кг	Сыворотка крови			ХС в ткани аорты, мкмоль/л	Σ, %
		ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	β-ЛП, условные единицы		
Интактная группа		1,70±0,092	0,65±0,054	86,00 ±4,598	22,36±1,14	
Контроль		3,61±0,1	2,02±0,042*	150,63±3,103	29,14±1,45	
Гидропропилксантин (соединение 25)	19,0	2,88±0,036 -20,17	1,8±0,050* -10,77	130,13±2,377* -13,61	26,49±1,07 -9,09	53,18
	57,0	2,21±0,067 -38,81	1,61±0,032* -20,17	89,75±4,843 -40,41	23,01±0,84* -21,05	120,14
	114,0	2,08±0,045 -42,34	1,41±0,038* -30,20	98,8±3,869 -34,44	20,59±0,75* -7,93	134,67
Аторвастатин	20,0	2,64±0,075* -26,75	1,71±0,048* -15,22	132,5±3,912 -12,03	25,06±1,58 -14,00	88,94
Фенофибрат	50,0	2,90±0,653 -19,75	1,80±0,061* -10,89	138,11±2,328 -8,31	27,9±1,35 -4,41	67,30
Никотиновая кислота	500,0	3,10±0,049 -14,07	1,90±0,022 -5,94	144,3±2,557 -4,21	32,97±1,37 +13,15	50,31

Примечание: * – достоверность по отношению к контролю (p<0,05).

Так, при моделировании витаминной модели гиперлипидемии у крыс (табл. 1) наиболее существенно уровень ОХС снижался, в сравнении с контрольной группой, при введении гидропропилксантина (соединение 25) в дозе 114 мг/кг (на 41,11%). При уменьшении дозы до 57 мг/кг гиполипидемическое действие этого соединения было также значительным (снижение уровня ОХС на 36,53%). В то же время, при самой низкой дозе гидропропилксантина (19 мг/кг) снижал уровень ОХС не значительно (на 15,03%).

Наиболее существенным гиполипидемическим действием среди антиатеросклеротических средств обладал аторвастатин (на 22,34%). Другие антиатеросклеротические средства по силе этого эффекта значительно уступали наи-

более активному производному ксантина. Фенофибрат и никотиновая кислота снижали содержание ОХС на 14,84% и 11,54% соответственно.

В аорте выявлялось наиболее выраженное снижение содержания ХС при введении соединения 25 в дозе 57 мг/кг (на 48,09%) и 114 мг/кг (на 46,21%). Уровень ХС в аорте умеренно снижался при применении гидропропилксантина (19 мг/кг)² (на 23,55%), а также препаратов сравнения (на 20,2–22,34%).

Увеличение доз вызывало увеличение гипотриглицеридемического и гипо-β-липопротеидемического эффектов.

Так, уровень ТГ и β-ЛП снижался (19; 57; 114 мг/кг) на 16,78; 30,39 и 39,08% соответственно и на 12,99; 17,3 и



21,14% соответственно при введении гидропропилксантина. Следует отметить, что применение эталонных средств не вызывало значительного гипотриглицеридемического и гипо- β -липопротеидемического действия (снижение уровня ТГ на 8,84–15,43% и β -ЛП – на 9,47–17,11%).

Таким образом, при витаминной модели гиперлипидемии наиболее существенным гиполипидемическим и антиатероматозным действием обладал гидропропилксантин в дозе 114 мг/кг (условный индекс эффективности составлял 147,54). Следует отметить, что гидропропилксантин проявлял более сильные свойства по этому эффекту, причем с увеличением дозы с 57 до 114 мг/кг. В тоже время, исследуемое вещество при витаминной модели гиперлипидемии не уступало широко применяемым антиатеросклеротическим средствам – аторвастатину, фенофибрату и никотиновой кислоте.

При моделировании твиновой модели гиперлипидемии (табл. 2) производное 7- β -гидрокси- γ -(моно-и дихлорофенокси)пропилксантина оказывало неоднозначное влияние на показатели липидного обмена.

Так, наиболее выражено уровень ОХС снижался, в сравнении с контрольной группой при введении гидропропилксантина в дозе 57 мг/кг (на 38,73%) и 114 мг/кг (на 42,22%), а также аторвастатина (на 31,21%). Умеренным гипохолестеринемическим действием обладали гидропропилксантин в дозе 19 мг/кг (на 20,17%), фенофибрат (на 24,4%) и никотиновая кислота (на 19,03%).

В свою очередь, умеренное антиатероматозное действие присуще гидропропилксантину в дозе 57 мг/кг (на 21,17%) и 114 мг/кг (на 28,33%), а также препаратам сравнения – аторвастатину (на 28,95%) и фенофибрату (на 20,68%).

Наиболее существенным гипо- β -липопротеидемическим действием обладал гидропропилксантин в дозе 57 мг/кг (на 40,09%). В то же время, гипотриглицеридемическая активность в этой же дозировке была умеренной (на 20,15%). Увеличение дозы до 114 мг/кг приводило к умеренным таковым эффектам (на 30,01% и 34,11%). Умеренное гипотриглицеридемическое и гипо- β -липопротеидемическое действие проявляли также препараты сравнения – аторвастатин (на 17,8%) и фенофибрат (на 14,27%). При этом, никотиновая кислота на этом же уровне вызывала снижение содержания триглицеридов (на 14,03%).

Таким образом, при твиновой модели гиперлипидемии, как и при витаминной, наиболее существенным гиполипидемическим и антиатероматозным действием обладал гидропропилксантин в дозе 114 мг/кг (условный индекс эффективности составлял 134,67).

Исследуемое вещество не уступало препаратам сравнения по гипохолестеринемическому, гипотриглицеридемическому, гипо- β -липопротеидемическому и антиатероматозному действию.

Проведенные эксперименты показали, что исследуемое соединение, проявляющее наибольшую антиатеросклеротическую активность, эффективно действуют в условиях витаминной и твиновой моделях, причем последняя отличается тем, что крысам вводили поверхностно активное

вещество твин-80, которое нетоксично и легко растворяется в воде и физиологическом растворе.

Известно, что на твиновой модели можно испытывать вещества с различным механизмом действия: вещества, активирующие липопротеидлипазу, предотвращающие липолиз или выход НЭЖК в кровь, ингибиторы биосинтеза холестерина и триглицеридов. Можно предположить, что механизм действия исследуемого производного ксантина, прежде всего, связан с антилиполитическим эффектом. Торможение липолиза можно объяснить ингибированием синтеза сАМР на стадии стимулирования активности фосфодиэстеразы. Механизм действия в данном случае аналогичен механизму гормональной стимуляции гликогенолиза сАМР путем стимуляции с АМР-зависимой протеинкиназы превращает неактивную гормончувствительную триацилглицероллипазу в активную липазу. Липолиз регулируется, в основном, количеством сАМР, присутствующим в тканях. Следовательно, процессы, вызывающие разрушение сАМР или приводящие к его образованию, оказывают также действие на липолиз. сАМР гидролизует до до 5'-АМР при участии цикло-3', 5'-нуклеотидфосфодиэстеразы. Этот фермент ингибируется производными ксантина.

Антилиполитическое действие никотиновой кислоты также объясняется ингибированием синтеза сАМР на стадии активирования действия фосфодиэстеразы. Таким образом, можно предположить, что гидропропилксантин действует, как и никотиновая кислота, являющаяся эталонным антиатеросклеротическим средством, т. е. их механизмы действия можно сопоставить. Следует отметить, что эффективность исследуемых веществ сопоставима с никотиновой кислотой в дозах, наименьших в эксперименте. В настоящее время никотиновая кислота, как антиатеросклеротический препарат, применяется не так широко, как статины и фибраты [1], что связано, прежде всего, с тем, что приходится использовать очень большую дозу лекарственного препарата (от 1 до 4–6 г). Кроме того, этот препарат часто вызывает побочные эффекты (покраснение верхней половины туловища, нарушение функции печени, боли в области сердца, нарушение толерантности к глюкозе) [4]. В отличие от никотиновой кислоты, производные ксантина приближаются к природным веществам и практически безопасны, особенно при длительном применении. Следует отметить также, что эти лекарственные средства дешевые по цене, в отличие от статинов и фибратов.

Сопоставляя условный индекс эффективности исследуемых препаратов при витаминной модели ГЛП, их можно расположить в порядке убывания следующим образом: гидропропилксантин (в дозе 114 мг/кг и 57 мг/кг) – 147,54 и 132,4 соответственно; аторвастатин – 72,1; гидропропилксантин в дозе 19 мг/кг – 68,35; никотиновая кислота – 58,6; фенофибрат – 58,1.

При твиновой модели ГЛП по условному индексу эффективности исследуемые препараты расположились в порядке убывания таким образом: гидропропилксантин (в дозе 114 мг/кг и 57 мг/кг) – 134,67 и 120,14 соответственно; аторвастатин – 88,94; фенофибрат – 67,3; гидропропилксантин в дозе 19 мг/кг – 64,21; никотиновая кислота – 50,31.



ВЫВОДЫ

1. Исследовано специфическое фармакологическое действие производного 7-β-гидрокси-γ-(моно-и дихлорофенокси) пропилксантина (соединение 25) на липидный обмен (изучено на 2 моделях гиперлипидемии – витаминной и твиновой).

2. Исследуемое вещество не уступало препаратам сравнения по гипохолестеринемическому, гипотриглицеридемическому, гипо-β-липопротеидемическому и антиатероматозному действию.

3. Проведенные эксперименты показали, что исследуемое соединение, проявляющее наибольшую антиатеросклеротическую активность, эффективно действует в условиях витаминной и твиновой моделей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белай И.М.* Исследование эффективности комбинированного применения препаратов природного происхождения на показатели липидного обмена / *Белай И.М., Дунаев В.В., Тишкин В.С.* // *Фізіологічно активні речовини.* – 1999. – №2 (28). – С. 93–96.
2. *Васканян В.Л.* Гиполипидемические свойства сапарала и олеаноловой кислоты / *Васканян В.Л., Василенко Ю.К., Пономарев В.Д.* // *Хим.-фармац. журн.* – 1983. – №2. – С. 49–52.
3. *Колб В.Г.* Справочник по клинической химии / *Колб В.Г., Камышиников В.С.* – Минск: Беларусь. – 1982. – С. 206–208, 223–224, 241–242.
4. *Клебанов Б.М.* Влияние производных никотиновой кислоты на некоторые показатели липидного обмена в эксперименте / *Клебанов Б.М.* // *Фармакология и токсикология.* – К., 1966. – Вып. II. – С. 96–99.
5. *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)* / Под. ред. *М.И. Прохоровой.* – Л.: ЛГУ, 1982. – С. 181–183.
6. *Романенко Н.И.* Синтез и биологическая активность производных 3-метил-8-пиперазиноксантина / *Романенко Н.И., Прийменко Б.А., Самура Б.А. и др.* // *Запорожский мед. журнал.* – 2004. – Т. 2, №1 (22). – С. 16–19.
7. *Романенко Н.И.* Синтез и гиполипидемическая активность 7, 8-дизамещенных 3-метилксантина / *Романенко Н.И., Прийменко Б.А., Якушев В.С. и др.* // *Запорожский мед. журнал.* – 2004. – №3 (24). – С. 127–129.
8. *Yousufzai S. Y.K.* M. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / *Yousufzai S. Y. K., Siddiqi M.* // *Experientia.* – 1976. – Vol. 32, №8. – P. 1033–1034.

Сведения об авторах:

Белай И.М., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации ФПО ЗГМУ.

Остапенко А.А., зав. экспресс-лаборатории КУ «Запорожская обласная клиническая больница».

Романенко Н.И., д. фарм. н., профессор каф. биологической химии и лабораторной диагностики ЗГМУ.

Красько Н.П., к. мед. н., доцент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии косметологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Остапенко Андрей Алексеевич. 69096, м. Запорожье, ул. Бородинская, 7, кв. 18.

Тел.: (0612) 52 52 19.

E-mail: ostapenko1966@mail.ru