



Д.М. Данільченко¹, І.М. Білай¹, А.О. Остапенко², В.О. Маковійчук¹

Гіпотригліцеридемічна активність серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії

¹Запорізький державний медичний університет,

²ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

Ключові слова: гіперліпідемія, похідні 3-метилксантину, гіпотригліцеридемічна активність.

Вивчено вплив похідних 3-метилксантину на рівень тригліцеридів у сироватці крові при експериментальній гіперліпідемії. Доведено, що найвиразніше гіпотригліцеридемічну активність виявляли сполуки 5 (7-(γ -(*p*-хлорфенокси)- β -гідроксипропіл)-8-(гексиламіно)-3-метилксантин) та 11 (8-N-бутиламіно-7- β -гідрокси- γ -ізопропоксипропіл-3-метилксантинів).

Гипотриглицеридемическая активность среди производных 3-метилксантинов при экспериментальной гиперлипидемии

Д.М. Данильченко, И.М. Билай, А.О. Остапенко, В.А. Маковийчук

Изучено влияние производных 3-метилксантина на уровень триглицеридов в сыворотке крови при экспериментальной гиперлипидемии. Доказано, что наиболее отчетливо гипотриглицеридемическую активность проявляли соединения 5 (7-(γ -(*p*-хлорфенокси)- β -гидроксипропил)-8-(гексиламино)-3-метилксантин) и 11 (8-N-бутиламино-7- β -гидрокси- γ -изопропоксипропил-3-метилксантинов).

Ключевые слова: гиперлипидемия, производные 3-метилксантина, гипотриглицеридемическая активность.

Hypotriglyceridemic activity among the 3-methylxanthines in experimental hyperlipidemia

D.M. Danil'chenko, I.M. Bilay, S.A. Ostapenko, V.A. Makoviychuk

In this paper, the effect of 3-methylxanthine derivatives on the level of triglycerides in the blood serum in experimental hyperlipidemia. Proved that most definitely hypotriglyceride activity possessed compound 5 and 11.

Key words: hyperlipidemia, derivatives of 3-methylxanthine, hypotriglyceride activity.

Поширеність атеросклерозу (АС) в XXI столітті залишається однією з головних проблем охорони здоров'я індустріально розвинених країн. У структурі захворюваності та смертності цих країн хвороби, пов'язані з атеросклерозом, складають більшу частку, ніж всі злочи́ні захворювання, травми і нещасні випадки разом [11,12].

Атеросклероз тривалий час визначали як хворобу цивілізації. Нині атеросклероз вважають хворобою способу життя, що підтверджується численними дослідженнями і позитивними тенденціями в захворюваності і смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) в країнах Заходу і Північної Америки.

У сучасній медицині застосовують антиатеросклеротичні засоби, зокрема статини та фібрати. Однак більшість гіполіпідемічних препаратів за критеріями ефективності і сприятливості не відповідають сучасним вимогам [4]. Саме ця обставина зумовлює доцільність і необхідність здійснення досліджень з порівняльної експериментальної оцінки різних схем і методів терапії атерогенезу [7].

Ксантинові похідні застосовуються в медицині вже кілька десятиліть. Вони мають широкий спектр фармакологічної дії, впливаючи на центральну нервову систему, периферичний кровообіг, підвищують секрецію шлункового соку, розслабляють гладку мускулатуру бронхів, підсилюють діурез. Виявлено речовини з діуретичною, протизапальною, гіпотензивною, антигістамінною, антимікробною, психотонічною, протипухлинною, радіоза-

хисною активністю, що свідчить про перспективність та актуальність пошуку біологічно активних сполук у цьому ряду.

У зв'язку з цим виконано порівняльні дослідження впливу широко застосовуваних антиатеросклеротичних препаратів і вперше синтезованих нових похідних ксантину на вузлові патобіохімічні процеси (порушення ліпідного обміну, активацію ПОЛ) при ГЛП.

Мета роботи

Пошук нових вискоєфективних сполук з гіпотригліцеридемічною активністю серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії.

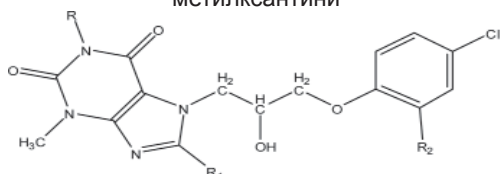
Матеріали і методи дослідження

Досліджувані речовини вводили в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням ГЛП) щурам. Дослідження виконано на 154 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей, отриманих з Державного розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» м. Києва. Експериментальною моделлю гіперліпідемії був метод Yousufzai & Siddiqi [10]. За методом Yousufzai & Siddiqi формування модельної патології відбувалось шляхом перорального зондового введення атерогенної суміші, що складається з розчину холестеролу в 0,125% олійному розчині ергокальциферолу (вітамін D₂) з розрахунку доз холестеролу (40 мг/кг) та дози ергокальциферолу 350 000 ОД/кг (0,8 мл/кг) протягом 5 діб. Сполуки вводили у водному розчині у дозі 1/10 від ЛД 50. Інтактній групі вводили очищену воду.

Таблиця 1

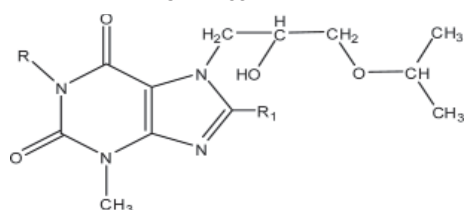
Досліджувані 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини

8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантини



№ з/п	сполука	R	R ₁	R ₂
1.	5520	H	-NH-C ₄ H ₉ -H	H
2.	5521	H	-NH-C ₄ H ₉ -i	H
3.	5518	H	-NH-C ₅ H ₁₁ -H	H
4.	5519	H	-NH-C ₅ H ₁₁ -i	H
5.	5528	H	-NH-C ₆ H ₁₃ -H	H
6.	5527	H	-NH-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-C ₄ H ₉ -C ₄ H ₉ -H	H

8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантини



7.	2538	H	-NH-CH ₃	-
8.	2539	H	-N(CH ₃) ₂	-
9.	2559	H	-NHC ₂ H ₅	-
10.	2881	H	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	-
11.	3898	H	-NH-C ₄ H ₉ -H	-
12.	4278	H	-NH-C ₆ H ₁₃ -H	-
13.	3897	H	-NH-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	-

У якості об'єкта дослідження використано 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантини (1–6) і 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантини (7–13) (табл. 1).

Препаратами порівняння обрано аторвастатин у дозі 10 мг/кг, фенофібрат у дозі 60 мг/кг і нікотинову кислоту – 300 мг/кг.

Результати та їх обговорення

Досліджені речовини мали неоднаковий вплив на рівень ТГ у сироватці крові щурів (табл. 2). Так, помірну гіпотригліцеридемічну дію мав 7-(γ-(п-хлорфенокси)-β-гідроксипропіл)-8-(гексиламіно)-3-метилксантин (сполука 5), визначено зниження рівня ТГ на 27,15 %, а серед похідних 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантинів найбільш виражено знижувала рівень тригліцеридів сполука 11 8-N-бутиламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантинів (на 22,96%). Ці сполуки є перспективними для подальших досліджень і створення на їх основі лікарського засобу.

Слід зазначити, що еталонні препарати знижували рівень ТГ на 10,9%, 7,9% і 14,0% (у вигляді тенденції) відповідно аторвастатин, фенофібрат і нікотинова кислота. Привертає увагу збільшення вмісту досліджуваного показника при введенні сполук 10, 3, 2 і 1 на 39,7%, 38,7%, 21,6% і 15,1% відповідно (табл. 1).

Таблиця 2

Вплив похідних 3-метилксантинів на рівень тригліцеридів у сироватці крові при експериментальній «вітамінній» гіперліпідемії у щурів (n=7)

№ сполуки, група	Доза, мг/кг	ТГ, ммоль/л	Гіпотригліцеридемічна активність, %
Інтактна група		0,56±0,05	
Контрольна патологія		0,84±0,02*	
Контрольна патологія + сполука 1	62,1	0,97±0,02**	+15,13
Контрольна патологія + сполука 2	48,5	1,02±0,02**	+21,58
Контрольна патологія + сполука 3	60,4	1,17±0,04**	+38,70
Контрольна патологія + сполука 4	47,8	0,84±0,03	-0,21
Контрольна патологія + сполука 5	62,8	0,61±0,05**	-27,15
Контрольна патологія + сполука 6	40,0	0,89±0,02	+ 6,15
Інтактна група		0,66±0,02	
Контрольна патологія		0,84±0,03*	
Контрольна патологія + сполука 7	67,4	0,71±0,02**	-15,65
Контрольна патологія + сполука 8	53,5	0,87±0,04	+ 3,06
Контрольна патологія + сполука 9	60,0	0,77±0,01**	-8,48
Контрольна патологія + сполука 10	37,9	1,17±0,04**	+ 39,73
Контрольна патологія + сполука 11	60,0	0,65±0,05**	-22,96
Інтактна група		0,63±0,01	
Контрольна патологія		0,78±0,08*	
Контрольна патологія + сполука 12	47,6	0,85±0,01**	+ 9,32
Контрольна патологія + сполука 13	48,5	0,86±0,02**	+ 10,61
Контрольна патологія		0,84±0,02*	
Контрольна патологія + аторвастатин	10,0	0,75±0,03**	-10,98
Контрольна патологія + фенофібрат	60,0	0,78±0,02**	-7,95
Контрольна патологія + нікотинова кислота	300,0	0,72±0,10**	-14,03

Примітки: * – достовірність відмінностей між інтактною та контрольною патологією (p<0,05); ** – достовірність відмінностей між контрольною патологією та дослідною групою (p<0,05); n – кількість тварин в одній групі досліджень.

Висновки

1. У ході фармакологічного скринінгу серед 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантинів і 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантинів встановлено, що деякі з них проявляють гіпотригліцеридемічну активність, найвиразніше рівень ТГ знижували сполуки 5 та 11.

2. Введення метильного замінника в молекулі 7-(β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл)-8-метиламіно)-3-метилксантину в положенні 8 супроводжувалось зниженням гіпотригліцеридемічної дії (сполуки 7 і 8) від збільшення рівня ТГ на 3,06% до зменшення на 15,65%.

Подовження ланцюга від метильного до етильного замінника в молекулі 7-(β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл)-8-метиламіно)-3-метил-аміноксантину (сполуки 7 і 9) супроводжується посиленням гіпотригліцеридемічної дії від 8,48% до 15,65%.

3. При дослідженні алкілпохідних хлорфенокси-3-метилксантину встановлено, що заміна гексиламінового замінника на ізогептиламіновий за 8 положенням супроводжується різким збільшенням гіпотригліцеридемічної дії (сполуки 2 і 4). При переході від пентиламінового до гексиламінового замінника спостерігається перехід від гіпертригліцеридемічної дії до гіпотригліцеридемічної (сполуки 3 і 5).

Список літератури

1. *Бегова С.В.* Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многоплодных женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией / С.В. Бегова, З.М. Османова, Н.С.-М. Омаров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 23–27.
2. *Нестеров Ю.И.* Атеросклероз. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.И. Нестеров. – М., 2007. – 256 с.
3. *Гуревич В.С.* Современные представления о патогенезе атеросклероза / В.С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – №4. – С. 4–7.
4. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
5. *Арабидзе Г.Г.* Атеросклероз / Г.Г. Арабидзе, К.И. Теблов, А.И. Ипатов. – М., 2005. – 84 с.
6. *Томпсон Г.Р.* Руководство по гиперлипидемии / Г.Р. Томпсон; пер. с англ. – М., 1991. – 255 с. –
7. *Береславская Е.Б.* Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Е.Б. Береславская – М., 2005. – 128 с.
8. *Карпов П.С.* Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / П.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: SST, 1998. – 656 с.
9. *Konstantinov I.E. Nikolai N. Anichkov and His Theory of Atherosclerosis / Konstantinov I.E. et al. // Texas Heart Inst. J. – 2006. – Vol. 33, №4, – P. 417–423.*
10. *Yousufzai S.Y.K.* 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / Yousufzai S.Y.K., Siddiqi M. // Experientia. – 1976. – Vol. 32, №8. – P. 1033–1034.
11. *Аксенов В.А.* Новые практические рекомендации по коррекции гиперхолестеринемии АТР III – научно обоснованный алгоритм снижения коронарного риска / Аксенов В.А., Тиньков А.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – №2. – С. 87–95.
12. *Чазов Е.И.* Реальность и надежды кардиологии / Чазов Е.И. // Вестник РАМН. – 2003. – №11. – С. 3–6.
13. *Константинов В.О.* Липиды, липопротеиды и ишемическая болезнь сердца / Константинов В.О. // Сибирская кардиология: Сб. тез. IV научно-практ. конф. по актуальн. вопр. кардиологии. – Красноярск, 1999. – С. 42–53.

Відомості про авторів:

Данільченко Д.М., студент IV курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

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

Остапенко А.О., к. фарм. н., ст. викладач каф. патології та лабораторної діагностики ДУ ЗМАПО.

Маковійчук В.О., магістрант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 30.04.2013 р.