

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

**ЛІКИ – ЛЮДИНІ**

**Сучасні проблеми створення,  
вивчення та апробації  
лікарських засобів**

Матеріали XXVIII всеукраїнської  
науково-практичної  
конференції з міжнародною участю

**3 лютого 2011 року  
м. Харків**

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ  
№ 1 від 10 січня 2011 року*

Харків  
Видавництво НФаУ  
2011

- 1995. – V.95 – P.2565-2572.
9. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
  10. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
  11. Метод определения активности каталазы / М.А.Королук, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова, В.Е.Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
  12. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
  13. Shenkman J.B., Cinti D.L. Preparation of microsomes with calcium // Methods of enzymology. – 1974. – V.52, №8. – P. 83-89.
  14. Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем // В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. – С. 49-62.
  15. Slater T.F., Sawyer B.C. The effect of carbon tetrachloride on rat liver microsomes during the first hours of poisoning in vivo and the modifying actions of prometasin // Biochem. J. – 1989. – V.211, № 3. – P. 317-324.
  16. Костюк В.А. Роль ковалентного связывания и перекисного окисления липидов в повреждении печени четыреххлористым углеродом // Биохимия. – 1991. – Т. 56, вып. 10. – С. 1878-1885.
  17. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. – 2003. – №3. – С.7-13.
  18. Олещук О.М. Ефективність застосування донаторів синтезу оксиду азоту при гострому токсичному гепатиті // Мат. конф. „Здобутки клін. та експер. медицини” – Тернопіль, 2004. – С.130.
  19. Гриців О.В., Олещук О.М. Корекція метаболічних порушень у печінці, які виникають при хронічній інтоксикації моно оксидом вуглецю // Мат. конф. „Здобутки клін. та експер. медицини” – Тернопіль, 2004. – С.124.
  20. Лікувально-профілактична ефективність L-аргініну при гіпоксії різного типу / К.А. Посохова, О.В. Гриців, І.М. Кліщ та ін. // Укр. мед. вісті. – 2003. – Т.5. – №1(63). – С. 215.
  21. Губергриц Н.Б. Печеночная энцефалопатия. // Doctor. – 2004. – №1. – С.62-65.
  22. Appleton J. Arginine: Clinical potential of a semi-essential amino // Altern. Med. Rev. – 2002. – №7(6). – P.512-522.

## ФАРМАКОЛОГИИ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА ПРИ

## **ХОЛЕСТЕРИНОВОМ КОРМЛЕНИИ У КРОЛИКОВ**

Остапенко А.А., Белай И.М.

Запорожский государственный медицинский университет,  
г. Запорожье

В современной практической медицине ощущается острый дефицит оригинальных препаратов в профилактике и лечении атеросклероза и его осложнений (инфаркты, инсульты и др.). Особое внимание обращается на производные пурина и ксантина. Известно, что аналоги изучаемых веществ проявляют коронаролити-ческую, антигипертензивную, противогерпетическую, антифлогогенную, бронхолитическую, салуретическую, антиагрегантную, миорелаксирующую и другие виды активностей.

В связи с тем, что производные ксантинов являются структурно приближенными веществами к биологическим молекулам организма человека, а также то, что метаболизм в клетке достаточно апробирован на протяжении длительного времени, особой значимости приобретает изучение гиполипидемического действия новых производных ксантина.

Цель исследования – изучение влияния производных ксантина на показатели липидного обмена у кроликов на фоне холестерина кормления.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальный атеросклероз у кроликов вызывали по методике Н.Н.Аничкова ежедневным скормливанием холестерина (ХС) в дозе 250 мг/кг в подсолнечном масле. Водную суспензию производных ксантина (в дозе 57,0 мг/кг для вещества 25 и 55,1мг/кг для вещества 32), а также эталонный препарат аторвастатин (в дозе 14 мг/кг ) вводили животным вместе с атерогенной смесью. На модели гиперлипидемии у кроликов действие препаратов исследовали в лечебном режиме, когда препараты назначались при наличии гиперлипидемии на фоне продолжающегося холестерина кормления ( 1,5-месячное введение холестерина, а затем 1,5-месячное введение препаратов на фоне холестерина). Для эксперимента использовались 30 беспородных кроликов-самцов весом 2,8-3 кг, которые распределились на группы: контрольная; животные, получавшие эталонный препарат аторвастатин; животные, получавшие исследуемое вещество 25 (7-(2-гидрокси-3-изопропокси-пропил)-3-метил- 8-(4- фенилпиперазин – 1 - ил) – ксантин; животные, получавшие исследуемое вещество 32 (7-(3 – (4 – хлорофенокси) -2-гидрокси-пропил)-3-метил – 8 – (4 – метилпиперидин – 1 – ил) – ксантин). До начала кормления, а также на 15, 30, 45, 60, 70, 80, 90 дни кормления (лечебный режим) у кроликов кровь из краевой вены уха брали для исследования показателей липидного обмена – общего

холестерина(ОХС), триглицеридов(ТГ) и  $\beta$ - липопротеидов( $\beta$ -ЛП)[1]. На 90 день всех кроликов забили под этаминал-натриевым наркозом воздушной эмболией и взяли у них аорты для биохимического определения содержания холестерина[2].

**Результаты и их обсуждение.** На модели гиперлипидемии у кроликов действие исследуемых нами отобранных двух соединений исследовалось в лечебном режиме, когда препараты назначались при наличии гиперлипидемии на фоне холестеринавого кормления.

Основываясь на данных скрининговых исследований на моделях гиперлипидемии у крыс были отобраны наиболее активные соединения 25 и 32. Эффективность исследуемых веществ оценивалась в сравнительном аспекте с современным антиатеросклеротическим препаратом аторвастатином.

В таблице 1 показана динамика показателей липидного обмена у кроликов при введении 7-(2-гидрокси-3-изопропокси-пропил)-3-метил-8-(4- фенилпиперазин – 1 - ил) – ксантина (вещество 25) и 7-(3 – (4 – хлорофенокси) -2-гидрокси-пропил)-3-метил – 8 – (4 – метилпиперидин – 1 – ил) – ксантина (вещество 32) в лечебном режиме на фоне холестеринавого кормления. Из данных таблицы видно, что оба соединения начинали снижать уровень ОХС, начиная с 25 дня введения (70 день холестеринавого кормления) на 27,8% и 30,4% соответственно соединение 25 и 32). Препарат сравнения аторвастатин проявлял гипохолестеринемическое действие на 15 и 25 дни введения (на 27,3% и 25,4% соответственно). Этот эффект усиливался на 35 и 45 день введения (80 и 90 дни холестеринавого кормления) (ОХС снижался на 33,1% соответственно при введении вещества 25). При этом вещество 32 свой гипохолестеринемический эффект не повышало на 35 и 45 дни введения (на 33,7% и 30,4% соответственно).

Уровень ТГ эталонный препарат аторвастатин снижал на 25 и 45 день введения (70 и 90 дни холестеринавого кормления) (на 24,1% и 16,9% соответственно). При этом, исследуемые вещества, наоборот повышали содержания ТГ на 26,5% (на 35 день введения соединения 25) и на 43,8% и 42,5% соответственно (на 25 и 35 дни введения соединения 32).

Гипо- $\beta$ -липопротеидемическое действие наиболее существенно проявлялось при введении вещества 32 (на 42,1%, 40,8% и 18,8% соответственно на 25, 35 и 45 дни введения, на 70,80,90 дни холестеринавого кормления). Умеренно снижали уровень  $\beta$ -ЛП вещества 25 на 24,9% и 19,0% соответственно на 25 и 35 дни введения. В то же время препарат сравнения аторвастатин снижал уровень этого показателя на 26,8% (на 15 день), на 41,9% (на 25 день), на 33,4% (на 35 день) и на 27,1% (на 45 день введения) соответственно.

Таким образом, введение исследуемых веществ в лечебном режиме сопровождалось выраженным гиполипидемическим действием. Причем, вещества 25 и 32 не уступали аторвастатину по степени снижения уровня ОХС и  $\beta$ - липопротеидов, уступая последней по степени гипотриглицеридемического действия.

Таблица 1

Динамика изменений показателей липидного обмена в сыворотке крови и ткани аорты при введении исследуемых препаратов в лечебном режиме на фоне холестеринаного кормления.

| Препарат,<br>группа | Дни эксперимента                    |            |            |            |            |            |            |            |
|---------------------|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                     | исход                               | 15<br>день | 30<br>день | 45<br>день | 60<br>день | 70<br>день | 80<br>день | 90<br>день |
|                     | Дни введения исследуемых препаратов |            |            |            |            |            |            |            |
|                     |                                     |            |            | исход      | 15<br>день | 25<br>день | 35<br>день | 45<br>день |
| 1                   | 2                                   | 3          | 4          | 5          | 6          | 7          | 8          | 9          |

Холестерин в сыворотке крови (мМоль/л)

|                     |               |               |                |                |                                    |                                        |                                         |                                        |
|---------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Контрольная<br>n=7  | 1,30±<br>0,14 | 5,64±<br>0,96 | 9,08±<br>0,58  | 10,33<br>±0,99 | 12,75±<br>1,10                     | 13,92<br>±0,82                         | 15,19<br>±0,94                          | 17,03<br>±0,60                         |
| аторвастатин<br>n=7 | 1,46±<br>0,15 | 5,51±<br>0,50 | 10,20<br>±0,97 | 8,51±<br>0,94  | 9,27±<br>0,76<br>p<0,05<br>-27,8%  | 10,38<br>±0,66<br>p<0,01<br>-<br>25,4% | 10,57<br>±0,92<br>p<0,01<br>-<br>30,4%  | 11,22<br>±1,53<br>p<0,01<br>-<br>34,1% |
| Вещество 25<br>n=8  | 1,24±<br>0,10 | 6,80±0,<br>54 | 8,06±<br>0,92  | 9,23±<br>0,69  | 9,65±<br>1,08<br>p>0,05<br>-24,3%  | 10,05<br>±1,01<br>p<0,05<br>-<br>27,8% | 10,82<br>±0,26<br>p<0,001<br>-<br>28,7% | 11,40<br>±0,53<br>p<0,001<br>-33,1     |
| Вещество 32<br>n=8  | 1,16±<br>0,06 | 5,14±<br>0,41 | 6,24±<br>0,33  | 10,22<br>±0,86 | 10,93±<br>0,51<br>p>0,05<br>-14,3% | 9,69±<br>0,58<br>p>0,05<br>-<br>30,4%  | 10,07<br>±0,86<br>p<0,01<br>-<br>33,7%  | 11,96<br>±0,95<br>p<0,01<br>-<br>30,4% |

Триглицериды в сыворотке крови (мМоль/л)

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

|                     |                |                    |                |                    |                                         |                                             |                                     |                                        |
|---------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| Контрольная<br>n=7  | 0,27±<br>0,009 | 0,91<br>±0,0<br>58 | 0,78±<br>0,066 | 1,17<br>±<br>0,071 | 1,45±<br>0,121                          | 1,62±<br>0,096                              | 2,00±<br>0,092                      | 3,50±<br>0,183                         |
| Аторвастатин<br>n=7 | 0,47±<br>0,047 | 0,50<br>±0,0<br>32 | 1,03±<br>0,062 | 1,21<br>±<br>0,080 | 1,42±<br>0,080<br>p>0,05<br>-2,1%       | 1,23±<br>0,083<br>p<0,05<br>24,1%           | 1,91±0,<br>0,091<br>p>0,05<br>-4,5% | 2,91±<br>0,064<br>p<0,05<br>-<br>16,9% |
| Вещество 25<br>n=8  | 0,60±<br>0,059 | 0,91<br>±0,0<br>73 | 1,19±<br>0,021 | 1,43<br>±<br>0,119 | 1,17±<br>0,166<br>p>0,05<br>-<br>19,32% | 1,80±<br>0,058<br>p>0,05<br>+11,1<br>%      | 2,53±<br>0,111<br>p>0,05<br>+26,5%  | 3,13±<br>0,120<br>p>0,05<br>-<br>10,6% |
| Вещество 32<br>n=8  | 0,33±<br>0,018 | 0,37<br>±0,0<br>39 | 0,56±<br>0,109 | 1,24<br>±<br>0,083 | 1,37±<br>0,107<br>p>0,05<br>-<br>5,52%  | 2,33±<br>0,129<br>p<0,00<br>1<br>+43,8<br>% | 2,85±<br>0,061<br>p<0,001<br>+42,5% | 2,97±<br>0,193<br>p>0,05<br>-15,2 %    |

β-липопротеиды в сыворотке крови (мМоль/л)

|                     |                |                 |                     |                 |                                        |                                          |                                               |                                                  |
|---------------------|----------------|-----------------|---------------------|-----------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Контрольная<br>n=7  | 112,8±<br>3,29 | 205,5±<br>7,55  | 328,8±<br>11,29     | 272,1±<br>16,28 | 238,1±<br>21,55                        | 345,0±<br>17,93                          | 380,0<br>±50,7<br>1                           | 436,9<br>±<br>14,61                              |
| Аторвастатин<br>n=7 | 93,1±<br>9,77  | 153,7±<br>11,64 | 382,5±<br>21,77     | 346,2±<br>12,13 | 174,3±<br>6,57<br>p<0,05<br>-<br>26,8% | 200,7±<br>19,00<br>p<0,00<br>1<br>-41,9% | 253,1<br>±18,9<br>7<br>p<0,00<br>1<br>-33,4 % | 318,7<br>±<br>10,93<br>p<0,00<br>1<br>-<br>27,1% |
| Вещество 25<br>n=8  | 95,6±<br>8,32  | 226,8±<br>8,61  | 264,3±<br>10,75     | 291,2±<br>15,02 | 245,6±<br>11,07<br>p>0,05<br>+3,1%     | 259,4±<br>17,64<br>p<0,00<br>1<br>-24,9% | 308,1<br>±<br>15,87<br>p<0,0<br>5<br>-19,0    | 363,1<br>±<br>12,50<br>p>0,0<br>5<br>-<br>16,9%  |
| Вещество 32<br>n=8  | 81,8±<br>8,13  | 194,3±<br>12,30 | 300,0<br>±<br>18,99 | 245,6±<br>84,7  | 195,0±<br>13,36<br>p>0,05              | 200,0±<br>7,205<br>p<0,00                | 225,0<br>±16,7<br>1                           | 355,0<br>±<br>17,11                              |

|  |  |  |  |  |            |             |                           |                          |
|--|--|--|--|--|------------|-------------|---------------------------|--------------------------|
|  |  |  |  |  | -<br>18,2% | 1<br>-42,1% | p<0,00<br>1<br>-<br>40,8% | p<0,0<br>1<br>-<br>18,8% |
|--|--|--|--|--|------------|-------------|---------------------------|--------------------------|

Исследованиями аорты кроликов установлено, что формирование экспериментального атеросклероза приводит к патологическому отложению ХС в ней – рост содержания с  $3,51 \pm 0,22$  мкмоль/г (интактная группа) до  $9,00 \pm 0,19$  мкмоль/г на 90 день, т.е. увеличение в 2,56 раза. Назначение в лечебном режиме приводило к снижению содержания ХС в аорте: на 41,5% при введении аторвастатина ( $5,26 \pm 0,19$  мкмоль/г) и на 49,3% ( $4,56 \pm 0,32$  мкмоль/г) у соединения 25, а также на 54,7% ( $4,08 \pm 0,21$  мкмоль/г) для соединения 32 соответственно.

#### Выводы.

1. Исследуемые соединения 25 и 32 обладали существенным гипохолестеринемическим действием, не уступающее аторвастатину.
2. Вещества 25 и 32 не вызывали гипотриглицеридемического эффекта. Препарат сравнения при этом обладал умеренным гипотриглицеридемическим эффектом.
3. Гипо- $\beta$ -липопротеинемическое действие вещества 25 было умеренным, а вещества 32 значительным, не уступающее аторвастатину.
4. Соединения 25 и 32 выражено снижали уровень ХС в ткани аорты, превосходя аторвастатин на фоне холестеринавого кормления.

#### Литература

1. Колб В.Г. Справочник по клинической химии/ В.Г.Колб, В.С. Камышников.- К.: Беларусь, 1982.- С. 206-2-8, 223-224,241-242.
2. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)/Под ред. М.И. Прохоровой.-Ленинград: ЛГУ, 1982.-С. 181-183.

### **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОСІВ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ – ЕМУЛЬГЕЛІВ ТА ГЕЛІВ**

Павх О.І., Соколова Л.В., Бердей І.І., Барна О.М.  
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.  
Горбачевського, Тернопіль

Як відомо ефективність, переносимість і повнота терапевтичного ефекту діючих речовин у м'яких лікарських формах безпосередньо залежить від допоміжних компонентів, а саме основ. Тому, для