МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Серія «Наука»

# ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

## СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали XXX Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

23 травня 2013 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ*
*№ 580 від 24 вересня 2012 року*

Харків
НФаУ
2013

# ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ СЕРЕД ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Білай І.М., Данільченко Д.М., Остапенко А.О.*, Романенко М.І.,
Красько М.П., Резніченко Ю.Г.
Запорізький державний медичний університет,
ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»*

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є профілактика і лікування серцево-судинних захворювань, в походженні яких важливу роль відіграє атеросклероз [7].

Атеросклероз – хронічне захворювання, пов'язане з поширеним ураженням артерій, що проявляється в пошкодженні інтими артерій, відкладенні в ній ліпідів (жирових речовин, холестерину), солей кальцію з подальшим звуженням просвіту судин [3]. В даний час можна виділити основну теорію етіології атеросклерозу – інфільтраційну, а всього їх існує близько дев’яти (перекисна, аутоімунна, хламідіозна, гормональна, генетична, вірусна і т.д.) [6,8].

Згідно з першою, атеросклероз розвивається внаслідок відкладення ліпідів на стінках судин в результаті збільшення абсолютного вмісту ліпідів крові або порушення метаболізму ліпопротеїнів (ЛП) [10].

Це ґрунтується на тому, що для виникнення хвороби необхідно ушкодження стінки судини (механічне, хімічне або імунологічне), причому відкладення ліпідів хоча і відіграє важливу роль в прогресуванні ушкодження, але є вторинним [3].

Виділяють два основних ХС-переносюючих класи ЛП плазми крові – ЛП низької щільності (ЛПНЩ) і ЛП високої щільності (ЛПВЩ), які виконують різні функції. «Атерогенні» ЛПНЩ взаємодіють зі специфічними рецепторами, в результаті чого відбувається рецепторопосередковане захоплення ЛПНЩ і транспорт ХС у клітини периферичних тканин. «Антиатерогенні» ЛПВЩ, володіючи ХС-акцепторними властивостями, при контакті з клітинними мембранами здатні забирати з них надлишковий ХС і здійснювати його зворотний транспорт в печінку, де відбувається катаболізм ХС з утворенням жовчних кислот [3,8].

Також треба зауважити, що лікарські препарати і методи лікування, які нині застосовуються у лікуванні атеросклерозу, далекі від досконалості. Досвід практичного застосування антиатеросклеротичних засобів свідчить, що більшість з них не відповідає сучасним критеріям ефективності і безпеки [5].

Метою дослідження був пошук нових високоефективних сполук з гіпохолестеринемічною активністю серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії.

**Матеріали та методи.** Досліджувані речовини вводилися в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням ГЛП) щурам. Експериментальною моделлю гіперліпідемії виступав метод Yousufzai & Siddiqi [11]. За методом Yousufzai & Siddiqi формування модельної патології відбувалося шля-

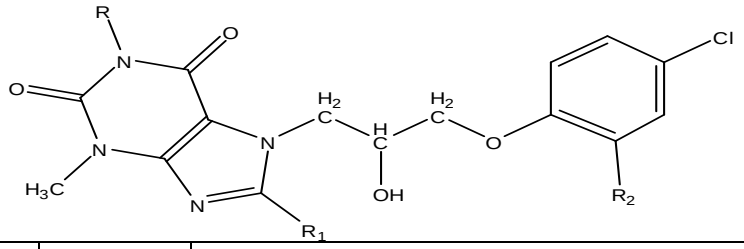
хом перорального зондового введення атерогенної суміші, яка складається з розчину холестеролу в 0,125% олійному розчині ергокальциферолу (вітамін $D_2$) з розрахунку доз холестеролу – 40 мг/кг та дози ергокальциферолу 350 000 ОД/кг (0,8 мл/кг) протягом 5 діб («вітамінна» модель). Гіпохолестиринемічну активність оцінювали за рівнем загального холестерину (ЗХС) (набір фірми «Філісіт Діагностика», «Холестерин Ф») [2].

В якості об'єкту дослідження були використані 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини (табл. 1).

*Таблиця 1*

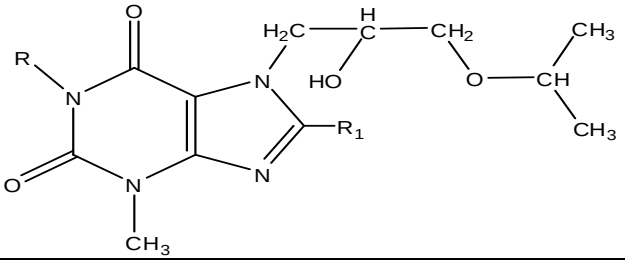
**Досліджувані 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини**

1. 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантини



| № з/п | сполука | R | $R_1$ | $R_2$ |
|---|---|---|---|---|
| 1. | 5520 | H | -NH-$C_4H_9$-н | H |
| 2. | 5521 | H | -NH-$C_4H_9$-i | H |
| 3. | 5518 | H | -NH-$C_5H_{11}$-н | H |
| 4. | 5519 | H | -NH-$C_5H_{11}$-i | H |
| 5. | 5528 | H | -NH-$C_6H_{13}$-н | H |
| 6. | 5527 | H | -NH-$CH_2$-CH($C_2H_5$)-$C_4H_9$-н | H |

2. 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 | -N$HC_2H_5$ | - |
| 10. | 2881 | H | -NH-$CH_2$-CH=$CH_2$ | - |
| 11. | 3898 | H | -NH-$C_4H_9$-н | - |
| 12. | 4278 | H | -NH-$C_6H_{13}$-н | - |
| 13. | 3897 | H | -NH-($CH_2$)$_2$-$C_6H_5$ | - |

Препаратами порівняння використовували аторвастатин в дозі 10 мг/кг, фенофібрат в дозі 60 мг/кг та нікотинову кислоту – 300 мг/кг.

**Результати та їх обговорення.** У результаті проведеного дослідження було виявлено (табл. 4.1), що найбільше серед 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-

ізопропоксипропіл-3-метилксантинів речовини (7 – 13) рівень ЗХС знижував 7-(β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл)-3-метил-8-(метиламіно)-ксантин (сполука 7 на 32,7 %).

Виразну гіпохолестеринемічну дію мали також 8-(бутиламіно)-7-(β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл)-3-метилксантин (сполука 11) і 8-(етиламіно)-7-(2-гідрокси-3-ізопропоксипропіл)-3-метилксантин (сполука 9) (зниження рівня ЗХС на 29,3 % і 28,4 % відповідно). При цьому серед препаратів порівняння найбільш виразну гіпохолестерінемичну дію мав аторвастатин (зниження вмісту ЗХС на 31,2 %).

Серед 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(n-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантинів рівень ЗХС знижували значно сполуки 4 та 5 (на 29,2 % і 29,2 %, відповідно).

Отже, деякі похідні 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(n-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантинів і 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантинів проявляли гіпохолестеринемічну активність. Причому сполука 7 була найактивнішою (зниження вмісту ЗХС на 32,7 %), що не поступається засобу порівняння – аторвастатину.

*Таблиця 2*

**Вплив похідних 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини на рівень загального холестерину в сироватці крові при «вітамінній» гіперліпідемії у щурів (n=7)**

| № сполуки, група | Доза, мг/кг | ЗХС, ммоль/л | Гіпохолестеринемічна активність, % |
|---|---|---|---|
| Інтактна група | | 1,48±0,08 | |
| Контрольна патологія | | 1,84±0,09* | |
| Контрольна патологія + сполука 1 | 62,1 | 1,37±0,11** | 25,51 |
| Контрольна патологія + сполука 2 | 48,5 | 1,88±0,07 | +2,26 |
| Контрольна патологія + сполука 3 | 60,4 | 1,81±0,08 | 1,63 |
| Контрольна патологія + сполука 4 | 47,8 | 0,30±0,10** | 29,24 |
| Контрольна патологія + сполука 5 | 62,8 | 1,30±0,18** | 29,16 |
| Контрольна патологія + сполука 6 | 40,0 | 1,97±0,11 | +7,23 |
| Інтактна група | | 1,70±0,02 | |
| Контрольна патологія | | 1,95±0,04* | |
| Контрольна патологія + сполука 7 | 67,4 | 1,31±0,09** | 32,73 |
| Контрольна патологія + сполука 8 | 53,5 | 1,74±0,06 | 10,58 |
| Контрольна патологія + сполука 9 | 60,0 | 1,39±0,07** | 28,43 |
| Контрольна патологія + сполука 10 | 37,9 | 1,88±0,09 | 3,72 |
| Контрольна патологія + сполука 11 | 60,0 | 1,38±0,07** | 29,29 |
| Інтактна група | | 1,96±0,07 | |
| Контрольна патологія + сполука | | 2,20±0,06* | |
| Контрольна патологія + сполука 12 | 47,6 | 2,31±0,11 | +5,12 |
| Контрольна патологія + сполука 13 | 48,5 | 2,21±0,06 | +0,32 |
| Контрольна патологія | | 1,84±0,09 | |

| № сполуки, група | Доза, мг/кг | ЗХС, ммоль/л | Гіпохолестеринемічна активність, % |
|---|---|---|---|
| Контрольна патологія + аторвастатин | 10,0 | 1,26±0,11** | 31,21 |
| Контрольна патологія + фенофібрат | 60,0 | 1,39±0,11** | 24,40 |
| Контрольна патологія + нікотинова кислота | 300,0 | 1,49±0,12** | 19,03 |

Примітки: 1. * – достовірність відмінностей між інтактною та контрольною патологією ($p < 0,05$);

2. ** – достовірність відмінностей між контрольною патологією та дослідною групою ($p < 0,05$);

3. n – кількість тварин в одній групі досліджень.

## Висновки

1. При проведенні фармакологічного скринінгу серед 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини було встановлено, що деякі з них проявляють гіпохолестеринемічну активність.

2. Встановлено, що сполука 7 проявляє найбільш виражену гіпохолестеринемічну активність, що дає підставу вважати дану речовину перспективною для поглибленого вивчення та створення на її основі нового лікарського засобу.

## Література


1. Бегова С.В. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших 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. Горячковский А.М. Клиническая биохимия / А.М. Горячковский. – Одесса: Астропринт, 1998. – С. 501–517.
3. Нестеров Ю.И. Атеросклероз. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.И. Нестеров. – М., 2007. – 256 с.
4. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза /В.С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 4-7.
5. Методичні вказівки по до клінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
6. Арабидзе Г.Г. Атеросклероз / Г.Г. Арабидзе, К.И. Теблоев, А.И. Ипатов. – М., 2005. – 84 с.
7. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии: пер. с англ. / Г.Р. Томпсон. – М., 1991. –255 с. – Merck & Co.
8. Береславская Е.Б. Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Е.Б. Береславская – М., 2005. – 128 с.
9. Карпов П.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / П.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: SST, 1998. – 656 с.
10. Konstantinov I.E. et al. Nikolai N. Anichkov and His Theory of Atherosclerosis. – Texas Heart Inst. J., 2006. – Vol. 33, № 4, – P. 417-423.
11. Yousufzai S. Y. K., Siddiqi M. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atheroscherosis in Rats//Experietia/ – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033-1034.

Алпысбаева Г. И. Лечение патологии гепатобилиарной системы у пожилых .....131

Бенюк В.О., Винярський Я.М., Гончаренко В.М., Каленская О.В. Діагностична значущість стану рецепторних систем та маркерів апоптозу при гіперпластичних процесах ендометрію .....134

Бенюк.В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н. Опыт использования реместипа в оперативном лечении сочетанных доброкачественных заболеваний матки .....142

Бенюк.В.О., Винярский Я.М., Гончаренко В.М. Новый взгляд на проблему лечения атипической гиперплазии эндометрия с позиции определения рецепторного статуса и применения эндскопических методов лечения.....147

Білай І.М., Данільченко Д.М., Остапенко А.О.*, Романенко М.І., Красько М.П., Резніченко Ю.Г. Гіпохолестеринемічна активність серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії.....154

Білай І.М., Михайлюк Є.О., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Щербина Р.О., Сафонов А.А., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Гепатопротекторні властивості деяких похідних 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу в експерименті .....158

Верховодова Ю.В. Подходы фармакотерапии острого коронарного синдрома без элевации ST .....163

Войновский Ю.В., Курбанов Р.Р., Морозов А.С., Олжаев С.Т., Шамсутдинов Д.Я. Сбалансированная инфузионная терапия препаратами стерофундин® и тетраспан®.....171

Войновский Ю.В., Нурланова Г.Н., Тельгозин Е.Т., Абдуллаев А.Н., Пархатова Г.А., Сазанов Е.О. Опыт применения бета-блокатора метопролола при анестезиологическом обеспечении онкохирургических операций.....177

Джан Т.В. Вивчення ноотропної активності плодів унабі.....181

Доскараева А., Джузбаева Ж., Омарова Р.А., Грудько В.А. Стандартизация жидких лекарственных формна основе эхинацеи пурпурной, произрастающей в Казахстане .....186

Жиенбаев Т.М, Курманова А.Е, Омарова Р.А., Бевз Н.Ю. Масляные экстракты ромашки аптечной (Matricaria Chamomilla).....191

Загайко А.Л., Галузінська Л.В., Филимоненко В.П. Кардіопротекторна активність поліфенольного концентрату з насіння винограду за умов експериментального міокардиту.....197

Захаренко В.В. Влияние пропеса на иммунную систему.....203