



аналитиком, на другом приборе [6], [7].

Критерий оценки:

а) абсолютная разность между количественным содержанием главного действующего вещества, полученным в «Повторяемости» и в испытаниях «Внутрилабораторная точность» не должна быть $>4.0\%$ *(см. Примечание) (для лекарственных форм).

б) абсолютная разность между количественным содержанием каждой примеси, полученным обеими аналитическими группами, должна быть запротоколирована и обсуждена на основании научного опыта.

3. Воспроизводимость (Reproducibility) - характеризует точность межлабораторного эксперимента.

Демонстрируется 6-ю определениями тех же самых образцов, как и в «Повторяемости», но другой аналитической группой или в другой лаборатории (т.е. характеризует точность в межлабораторном эксперименте).

Критерий оценки:

а) абсолютная разность между количественным содержанием главного действующего вещества, полученным обеими аналитическими группами не должна превышать 4.0% для лекарственных форм *(см. примечание);

б) абсолютная разность между количественным содер-

жением каждой примеси, полученным обеими аналитическими группами, должна быть запротоколирована и обсуждена на основании научного опыта.

Примечание: точность (precision) может быть продемонстрирована или на основании данных внутрилабораторной точности (Intermediate precision), либо на основании данных воспроизводимости (Reproducibility).

ЛИТЕРАТУРА

1. The United States Pharmacopoeia /The National Formulary XXVII./19. — 2004. — P. 2622—2625.

2. AOAC Peer Verified methods Program, Manual on policies and procedures, Arlington, VA, 1993. — Nov. Development Pharmaceuticals and Process Validation: Directive 75/318/EEC — 1998. — April.

3. Development Pharmaceuticals and Process Validation: Directive 75/318/EEC - 1998. — April.

4. EURACHEM Guidance Document No. 1/WELAS Guidance Document No. WGD 2: Accreditation for chemical laboratories: Guidance on the interpretation of the EN 45000 series of standards and ISO / IEC Guide 25, — 1993.

5. Guidelines for submitting samples and analytical data for method validation / US FDA. — Rockville, MD, Center for Drugs and Biologics Department of Health and Human Services, Feb. 1987.

6. General principles of validation / US FDA. — Rockville, MD, Center for Drug and Research (CDER). — May 1987.

7. Guidance for Industry. Analytical Procedure and Methods Validation // Draft Guidance. FDA, CDER, CBER. — August 2000.

Сведения об авторах: Кейтлин И.М., кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией Запорожской областной Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств; Мазулин А.В. — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии, технологии лекарственных форм, фармакогнозии ФПО Запорожского Государственного медицинского университета; кандидат юридических наук Падалко Г.В. - начальник Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств, Главный государственный инспектор Украины по контролю качества лекарственных средств, Рева В.П., кандидат экономических наук, доцент, исполняющий обязанности начальника Запорожской областной Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств.

Адрес для переписки: Кейтлин Илья Михайлович 69050, г.Запорожье, ул. Складская 4, Запорожская областная Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств. Тел. 8-(0612)-89-00-33. E-mail: Keytlin@list.ru

УДК 615.214:547.857.4

И.В. Киреев, Б.А. Самура

ВЛИЯНИЕ ФУКСАМЕТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ПИТУИТРИНОВОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключові слова: *фуксамет, пітуїтринова гіпертензія.*

Ключевые слова: *фуксамет, питуитриновая гипертензия.*

Key words: *fixamet, pituitary hypertension.*

Проведено вивчення курсового призначення фуксамету, яке нормалізувало артеріальний тиск у дослідках з експериментальною пітуїтриною гіпертензією у кроликів. Гіпотензивний ефект фуксамету супроводжувався зниженням гіперліпопротеїнемії і гіперхолестеринемії, активності гліколізу і вмісту холестерину у печінці, активності досліджуваних ферментів вуглеводно-енергетичного метаболізму у міокарді, гальмуванням гліколізу і зниженням кількості холестерину у стінці аорти. Отримані результати дозволяють рекомендувати фуксамет для вивчення безпеки препарату для лікування серцево-судинних захворювань.

Проведено изучение курсового назначения фуксамета, которое нормализовало артериальное давление в опытах с экспериментальной питуитриновой гипертензией у кроликов. Гипотензивный эффект фуксамета сопровождался снижением гиперлипипротенемии и гиперхолестеринемии, активности гликолиза и содержания холестерина в печени, активности исследуемых ферментов углеводно-энергетического метаболизма в миокарде, торможение гликолиза и снижению количества холестерина в стенке аорты. Полученные результаты позволяют рекомендовать фуксамет для изучения безопасности с перспективой разработки препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

The study of course application of fuxamet was carried out. It normalized blood pressure in experiences with experimental pituitary hypertension by rabbits. Hypotensive effect of fuxamet accompanied by decrease of hyperlipoproteinemia and hypercholesterinemia, activity of glycolysis and contents of cholesterol in liver, activity of researched enzymes of a carbohydrate-energy metabolism in myocardium, inhibition of glycolysis and decrease of quantity cholesterol in wall of aorta. Obtained results allow to recommend fuxamet for study of safety and creation drugs for treatment of cardiovascular diseases.

В медицинской практике широко применяются производные ксантина, которые обладают многосторонним влиянием на функцию жизненно важных органов [3].

Стимулируя сосудодвигательный центр, кофеин повышает тонус сосудов, а его прямое действие на кровеносные сосуды сопровождается расслаблением гладкой мускула-

туры сосудистой стенки, что связано с его влиянием на эндотелий [12]. Артериальное давление (АД) в зависит от кардиотропных и сосудистых эффектов кофеина. Если сердечный выброс увеличен, коронарные сосуды расширяются. Эуфиллин снижает АД в малом круге кровообращения, улучшает кровообращение в коронарных, почечных и мозговых сосудах, обладает умеренным диуретическим действием [7, 11].

В механизме действия производных ксантина важное место принадлежит их влиянию на аденозиновые A_1 - и A_2 -рецепторы. Сейчас появились сообщения о новом семействе A_3 -рецепторах [6, 9]. У лиц с церебральным атеросклерозом после терапии пентоксифиллином отмечалось улучшение мозгового кровообращения и сопровождалось улучшением клинической симптоматики [13].

Среди препаратов ксантинового ряда наибольшей антиагрегационной способностью обладает пентоксифиллин (трентал), который превосходит антиагрегационные свойства существующих ксантинов [15]. Действие пентоксифиллина на мембранную фосфодиэстеразу активирует протеинкиназу которая фосфорилирует мембранные белки за счет АТФ, что приводит к повышению отрицательного заряда мембраны тромбоцитов за счет дополнительных фосфатных групп ослаблению агрегационных свойств [14, 16]

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В хронических опытах на кроликах породы шиншилла массой 2,4- 3,1 кг проведено исследование терапевтического действия фуксамета и препарата сравнения клофелина. Все животные были разделены на четыре группы: первая – оперированные кролики без лечения, вторая – кролики с моделированной гипертензией, вызванной ежедневным внутривенным введением питуитрина (0,5 ЕД/кг) в течение 14 дней, третья – кролики получавшие ежедневно фуксамет на фоне стойкой питуитриновой гипертензии, четвертая – кролики получавшие ежедневно клофелин. АД измеряли по методу Короткова пальпаторно в сонной артерии, выведенной в кожный лоскут. Ввиду того, что АД у кроликов ежедневно имело небольшие отклонения, средние показатели выводили из данных измерений за три дня.

К лечению экспериментальной гипертензии у кроликов приступали на 16-й день. Кроликам третьей группы ежедневно вводили фуксамет внутримышечно в дозе 38 мг/кг (ED_{50}) на протяжении 28 дней. Биохимические показатели определяли на фоне гипертензии (20-й день после отмены питуитрина), когда АД составляло 180 мм рт.ст. (2 группа) и нормализации АД (120 мм рт.ст.) после 20- дневного внутримышечного введения фуксамета. В этот период у животных брали кровь, выделяли органы, ткани гомогенизировали (все операции производили на холоде при температуре от 0 до +4) и в безядерном экстракте определяли активность ферментов натрия и калия методом пламенной фотометрии [4].

При проведении исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1]. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента,

разницу считали достоверной при $p < 0,05$ [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Полученные экспериментальные данные приведены в *табл. 1*.

Таблица 1

Влияние фуксамета и клофелина на системное артериальное давление у кроликов с экспериментальной питуитриновой гипертензией

Групп.	Систолическое АД в мм рт.ст. при курсовом лечении				
	Исходное	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 21 дней	Через 28 дней
1	130,0±4,6	133,5±5,8	132,0±5,7	131,0±5,2	132,0±4,6
2	180,0±4,3*	178,2±5,6*	178,2±5,2*	177,6±5,3*	178,9±4,8*
3	179,6±6,7*	165,9±5,7*	160,3±4,6*	146,9±5,4	129,0±5,6
4	182,0±5,8*	164,6±5,3*	154,2±6,1*	134,0±5,8	124,0±5,3

Примечание: “ * ” достоверность различий с контролем $p < 0,05$.

Установлено, что после ежедневного внутривенного введения питуитрина в течение 14 дней у животных наступила стойкая гипертензия (2-я – 4-я группы животных), которая сохранялась в течение проведения хронического эксперимента (2-я группа кроликов). После курсового введения фуксамета (3-я группа кроликов) у животных нормализовалось АД через 28 дней. Нормальный уровень АД наблюдался и через месяц после введения фуксамета.

У животных 4-й группы с экспериментальной питуитриновой гипертензией после ежедневного внутримышечного введения клофелина (1 мг/кг) в течение 21 дня АД нормализовалось, как и в 3-й группе животных.

Таким образом, что фуксамет обладает гипотензивным действием и по терапевтической эффективности сопоставим с действием клофелина.

Установлено, что питуитриновая гипертензия у кроликов сопровождалась выраженными изменениями активности ферментов (*табл. 2*).

Так, в ткани печени отмечалось повышение активности фруктозо-1,6-дифосфаталядозы (на 28,5%) и лактатдегидрогеназы (на 35,7%), что свидетельствует об интенсификации гликолитических процессов. Активность аминотрансфераз существенно не отличалась от контрольных величин. В связи с этим можно предположить, что стимуляция гликолиза обусловлена в основном возросшими затратами энергии гепатоцитов на синтез атерогенных липидов.

В пользу такого предположения свидетельствовало повышение концентрации холестерина в ткани печени (*табл. 4*) на 115,5%. В то же время в этой ткани снижалась активность транскетолаза на 20,6%, что указывает на изменение интенсивности окисления глюкозы в пентозофазном цикле.

В миокарде не происходило статистически значимых сдвигов углеводного обмена. Изменения касались обмена аминокислот: активность аланинаминотрансферазы снизилась на 37,4% (*табл. 2*), что может быть обусловлено снижением аминокислотного баланса за счет увеличения синтеза белков. Вероятно, эти процессы связаны с гипертрофией миокарда, вызванной повышением перифериче-



Изменение активности ферментов углеводного метаболизма и обмена аминокислот в тканях при питуитриновой гипертензии после курсового лечения фуксаметом и клофелином

№	Показатели метаболических процессов	Аорта	Миокард	Печень
1	Альдолаза, ммоль субстрата на 1мг белка в 1 час	10,8±0,5	10,2±2,1	4,2±0,2
2	Альдолаза, ммоль субстрата на 1мг белка в 1 час	12,7±0,6	7,9±0,2	5,4±0,4*
3	Альдолаза, ммоль субстрата на 1мг белка в 1 час	11,3±0,5	6,9±0,3	3,6±0,3*
4	Альдолаза, ммоль субстрата на 1мг белка в 1 час	10,8±0,7	6,7±0,2	3,2±0,1*
1	Лактатдегидрогеназа, мкмоль лактата на 1 мг белка в 1 минуту	41,5±2,4	144,6±8,1	56,0±4,2
2	Лактатдегидрогеназа, мкмоль лактата на 1 мг белка в 1 минуту	33,4±2,1	131,2±4,3	76,0±2,9
3	Лактатдегидрогеназа, мкмоль лактата на 1 мг белка в 1 минуту	21,2±1,7*	66,8±4,1*	22,3±2,4*
4	Лактатдегидрогеназа, мкмоль лактата на 1 мг белка в 1 минуту	19,8±1,6*	63,6±4,2*	21,4±2,1*
1	Траскетололаза, усл.ед.на 1г белка в 1 час	5,9±0,2	4,0±0,4	3,4±0,1
2	Траскетололаза, усл.ед.на 1г белка в 1 час	8,4±0,3*	2,6±0,2*	2,7±0,2*
3	Траскетололаза, усл.ед.на 1г белка в 1 час	5,2±0,5	2,3±0,2*	2,4±0,11
4	Траскетололаза, усл.ед.на 1г белка в 1 час	4,9±0,1*	2,2±0,1*	2,6±0,3
1	Креатинкиназа, мкмоль неорганического фосфора на 1 мг белка в 1 час	8,6±0,6	9,9±2,1	0,7±0,04
2	Креатинкиназа, мкмоль неорганического фосфора на 1 мг белка в 1 час	10,8±0,5	5,4±1,2	1,4±0,13
3	Креатинкиназа, мкмоль неорганического фосфора на 1 мг белка в 1 час	8,8±1,3	2,6±0,4*	1,2±0,14
4	Креатинкиназа, мкмоль неорганического фосфора на 1 мг белка в 1 час	8,5±1,2	2,3±0,14*	1,6±0,16
1	Аспартатаминотрасфераза, мкмоль пирувата на 1 мг белка в 1 час	1,91±0,16	2,14±0,12	2,32±0,07
2	Аспартатаминотрасфераза, мкмоль пирувата на 1 мг белка в 1 час	2,34±0,12	1,79±0,27	0,89±0,14*
3	Аспартатаминотрасфераза, мкмоль пирувата на 1 мг белка в 1 час	1,1±0,09*	1,87±0,08	0,54±0,06*
4	Аспартатаминотрасфераза, мкмоль пирувата на 1 мг белка в 1 час	1,11±0,1*	1,84±0,08	0,56±0,06*
1	Аланинаминотрансфераза, мкмоль пирувата на 1 г белка в 1 час	2,89±0,23	3,16±0,24	1,24±0,09
2	Аланинаминотрансфераза, мкмоль пирувата на 1 г белка в 1 час	3,7±0,12	1,98±0,16	1,12±0,06
3	Аланинаминотрансфераза, мкмоль пирувата на 1 г белка в 1 час	2,92±0,23	1,67±0,07*	1,21±0,08
4	Аланинаминотрансфераза, мкмоль пирувата на 1 г белка в 1 час	2,78±0,18	1,54±0,07*	0,97±0,04

Примечание: “*” достоверность различий с контролем $p < 0,05$.

Таблица 3

Концентрация липидов в сыворотке крови при гипертензии

Группа	Холестерин, (M ± m) ммоль/л	Фосфолипиды, (M ± m) г/л	β-Липопротеиды (M ± m) усл. ед.
1	1,19 ± 0,14	0,88 ± 0,13	9,4 ± 1,4
2	2,43 ± 0,31*	1,18 ± 0,11	26,7 ± 1,9*
3	1,38 ± 0,31	0,92 ± 0,12	11,7 ± 2,8*
4	1,18 ± 0,21	0,87 ± 0,07	13,9 ± 2,6

Примечание: “*” достоверность различий с контролем p < 0,05.

Таблица 4

Содержание холестерина в тканях при гипертензии

Группа	Аорта (M ± m) в ммоль/кг	Сердце (M ± m) в ммоль/кг	Печень (M ± m) в ммоль/кг
1	5,96 ± 0,61	4,12 ± 0,28	5,34 ± 0,27
2	4,78 ± 0,44	3,82 ± 0,23	12,43 ± 0,24*
3	3,17 ± 0,32*	3,14 ± 0,17	7,26 ± 0,21*
4	3,19 ± 0,24*	2,96 ± 0,16	9,87 ± 0,38*

Примечание: “*” достоверность различий с контролем p < 0,05.

ского сопротивления сосудов при гипертензии. В стенке аорты возрастала активность ключевого фермента пентозофосфатного шунта – транскетолазы (на 42,3%). Поскольку для разных тканей установлена положительная корреляция между скоростью липолиза и активностью ферментов пентозного цикла, можно предположить о повышении интенсивности синтеза липидов в стенке аорты. Кроме того, в ткани аорты наблюдалось увеличение содержания кальция (табл. 5) на 69,2%, что связано со стойкой вазоконстрикцией, определяющей гипертензию у животных. Таким образом, питуитриновая гипертензия сопровождается повышением уровня атерогенных липи-

дов в крови, стимулирующей активности гликолитических ферментов и возрастанием содержания холестерина в печени, снижением активности аланинаминотрансферазы в миокарде, возрастанием ключевого фермента пентозофосфатного цикла - транскетолазы и повышением концентрации кальция на 60,4%, что свидетельствует о снижении напряженности гликолиза в стенке аорты.

Нормализация АД под влиянием курсового назначения фуксамета и клофелина сопровождалась изменениями метаболических перестроек, вызванных питуитриновой гипертензией. Так, уровень атерогенных липидов в сыворотке крови (табл. 3) существенно снижались (холестерина с 204,2% до 115,9%, β-липопротеидов с 284% до 124,5% от контроля). Уменьшение содержания холестерина происходило и в ткани печени, но с меньшей интенсивностью (с 232,7% до 135,9%). Направленность изменения активности ферментов гликолиза в печени была противоположной наблюдаемой при гипертензии, т.е. снижалась активность как фруктозо-1,6-дифосфатальдозы на 28,5%, так и лактатдегидр. Вероятно, это связано со снижением затрат энергии на синтез липидов, стимуляцией липолиза и утилизацией его продуктов в цитратном цикле.

В миокарде наблюдалось снижение активности лактатдегидрогеназы (на 49,1%), что свидетельствует о торможении гликолиза. Уменьшение интенсивность реакций пентозного цикла свидетельствует об изменении активности транскетолазы на 11,6%. Следовательно, происходило торможение и гликолитического превращения углеводов и их окисление в пентозофосфатном цикле. Такая метаболическая реакция предполагает утилизацию субстратов углеводной природы по более эффективному в энергетическом отношении аэробному окислительному пути. Однако, возрастание влияния АТФ, по-видимому, не происходит, что косвенно подтверждается значительным снижением креатинфосфокиназы на 51,9%, а также увеличением в миокарде ионов натрия на 25,3%. Кроме того, в сердечной мышце снижалась активность аланинаминотрансферазы

Таблица 5

Концентрация электролитов в сыворотке крови и тканях

Группа	Электролиты в ммоль/кг	Сыворотка крови в ммоль/кг	Аорта (M ± m) в ммоль/кг	Сердце (M ± m) в ммоль/кг	Печень (M ± m) в ммоль/кг
1	Натрий	84,2 ± 0,22	113,4 ± 7,2	42,3 ± 2,1	26,1 ± 1,42
2	Натрий	103,8 ± 0,47*	144,3 ± 9,1	59,7 ± 2,6*	39,8 ± 1,54*
3	Натрий	85,8 ± 0,32	115,9 ± 7,2	44,6 ± 2,4	27,3 ± 1,27
4	Натрий	88,2 ± 0,28	119,8 ± 5,4	44,5 ± 2,7	25,2 ± 1,21
1	Калий	3,1 ± 0,19	19,7 ± 1,3	30,9 ± 0,7	27,1 ± 1,12
2	Калий	2,5 ± 0,12	15,1 ± 1,1	27,8 ± 0,9	28,9 ± 1,57
3	Калий	3,4 ± 0,24	19,9 ± 1,9	31,7 ± 1,9	27,4 ± 1,61
4	Калий	3,5 ± 0,21	20,8 ± 1,8	31,4 ± 1,7	27,4 ± 1,36
1	Кальций	1,2 ± 0,13	2,6 ± 0,4	2,1 ± 0,4	1,2 ± 0,04
2	Кальций	1,2 ± 0,09	4,4 ± 0,2*	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,07
3	Кальций	1,0 ± 0,09	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,3	1,3 ± 0,16
4	Кальций	0,9 ± 0,11	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,19 ± 0,13

Примечание: “*” достоверность различий с контролем p < 0,05.



на 18,6%, что, вероятно, обусловлено соответствующим изменением уровня свободных аминокислот.

В стенке аорты происходило снижение активности лактатдегидрогеназы на 36,6%, что, вероятно, приводит к смещению окислительно-восстановительного потенциала ткани в сторону аэробизации. Стимуляция окислительного метаболизма создает условия для утилизации предшественников синтеза липидов в стенке аорты. По-видимому, с этим связано снижение в аорте уровня холестерина (на 19,8%), так как, судя по снижению до нормы активности транскетотазы, интенсивность липогенеза при этом соответственно нормализуется. Снижению содержания холестерина в стенке аорты может способствовать свойство ингибиторов фосфодиэстеразы, значительно ослаблять сокращение эндотелиальных клеток и проникновение липидов в стенку сосудов. Активирование окислительного метаболизма в стенке аорты, вероятно, связано с возрастанием затрат на поддержание энергозависимых механизмов вазодилатации, в частности работы кальциевых насосов. В пользу такого предположения свидетельствует снижение уровня кальция аорты.

Изменения баланса электролитов (табл. 5) характеризовались повышением уровня натрия как в сыворотке крови (на 17,4%), так и в тканях печени (на 31,5%) и сердца (на 25,3%). Кроме того, в сыворотке крови повышалась концентрация калия на 36,6 %.

Сопоставляя метаболические сдвиги, вызванные питуитриновой гипертензией, и изменения обмена, сопровождающие гипотензивный эффект фуксамета и клофелина можно выявить связь некоторых изменений с функциональным состоянием сосудистой стенки. При гипертензии происходят повышение уровня атерогенных липидов в сыворотке крови, а также стимуляция гликолиза и увеличение содержания холестерина в ткани печени. Нормализация АД происходила параллельно со снижением гиперлипемии, торможением гликолиза и снижением концентрации холестерина в печени.

Таким образом, курсовое назначение фуксамета нормализовало АД, приводило к снижению гиперлипотеинемии и гиперхолестеринемии, активности гликолиза и содержания холестерина в печени, активности исследуемых ферментов углеводно-энергетического метаболизма в сердечной мышце, торможение гликолиза и снижению количества холестерина в стенке аорты.

ВЫВОДЫ

1. Курсовое назначение фуксамета нормализовало АД в опытах с экспериментальной питуитриновой гипертензией у кроликов.

2. Гипотензивный эффект фуксамета сопровождался снижением гиперлипотеинемии и гиперхолестеринемии, активности гликолиза и содержания холестерина в печени, активности исследуемых ферментов углеводно-энергетического метаболизма в миокарде, торможение гликолиза и снижению

количества холестерина в стенке аорты.

3. Полученные результаты позволяют рекомендовать фуксамет для изучения безопасности с перспективой разработки препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В. Стефанова. -К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001.-528 с.
2. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2000.-320 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Изд. 15-е, перераб., испр. и доп.-М.: ООО «Издательство Новая волна», 2008. – 1204 с.
4. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. / Под ред. С.Херрингтона, Дж. Макги. – М.: Мир, 1999. – 558 с.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М., 2000.-352 с.
6. Nantwi K.D., Goshgarian H.G. Actions of specific adenosine receptor A_1 and A_2 agonists and antagonists in recovery of chronic motor output following upper cervical spinal cord injury in adult rats // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2002. – №29. – P. 915-923.
7. Chi-Chung Chou, Thomas W. V. Antagonism of adenosine receptors by caffeine and caffeine metabolites in equine forebrain tissues // Am. J. Vet. Res. 2003; Vol. 64, № 2 P. 216–224.
8. A role for central A_2 -adenosine receptors. Mediation of behavioral depressant effects / Jacobson K.A., Nikodijevic O., Shi D., Gallo-Rjdriguez C. // FEBS-Lett.-2003.- Vol.30.-P.57-60.
9. Caffeine treatment and withdrawal in mice: relationships between dosage, concentration, locomotor activity and A_1 adenosine receptor binding / G.B. Kaplan, D.J. Greenblatt, M.A. Kent, M.M. Cotreau-Bibbo // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2003.- № 9.- P.1563-1572.
10. Clark K.J., Barry S.R. Aminophylline enhances resting Ca^{2+} concentration and twitch tension by adenosine receptor blockade in *Rana pipiens* // J. Phys. Lond.-2004.- № 10.-P.129-137.
11. Effects of pentoxifylline on leukocyte adhering to endothelial cell / Wang L., Lin Y., Zhou D., Chen H. // Hua. Hsi. I. Ko. Ta. Hsueh. Hsueh. Pao.- 2003.- Vol. 34, № 2.- P. 163-166.
12. Evidence for a cooperation between adenosine A_2 receptors and beta₁-adrenoreceptors on cardiac automaticity in the isolated right ventricle of the Rat / Hernandez J., Pinto I., Figuera M.A., Riberio J.A. // Br. J. Pharmacol.- 2004.- № 4.-P.1316-1320.
13. Grome J.J. Effects of a xanthine derivative, propentofylline, on local cerebral blood flow and glucose utilization in the rat // Brain. Res.- 2002.- Vol. 744.- № 1-2.- P.41-46.
14. Kuwano K. Xanthine oxidase mediates cyclic flow variations in a canine model of coronary arterial thrombosis // Am. J. Physiol.- 2001.- Vol. 275, № 6.- P.1993-1999.
15. Liang L., Beshay E., Prud'homme G.J. The phosphodiesterase inhibitors pentoxifylline and rolipram prevent diabetes in NOD mice // Diabetes.- 2003.- Vol. 52, № 4.- P.570-575.
16. Selective tracheal relaxation and phosphodiesterase-IV inhibition by xanthine derivatives / Miyamoto K., Kurita M., Ohmae S. et al. // Eur. J. Pharmacol.- 2004.- № 5.- P. 317-322.
17. Spina D. The role of theophylline and phosphodiesterase4 is enzyme inhibitors as antiinflammatory drugs / Clin. Exp. Allergy.- 2002.-Vol. 32, ;№3.- P. 24-34.

Сведения об авторах:

Киреев И.В., к.мед.н., доцент кафедры фармакотерапии НФаУ;

Самура Б.А., д. фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакотерапии НФаУ;

Адрес для переписки: Киреев И.В., 61023 г. Харьков, ул. Сумская 73 кв.37, тел.8-067-718-43-90