



І.М. Білай, А.О. Остапенко

ВПЛИВ ГІДРОПРОПІЛКСАНТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гідропропілксантин, ліпідний обмін.**Ключевые слова:** гидропропилксантин, липидный обмен.**Key words:** hydropropylxanthine, lipid metabolism.

Наведено дані щодо впливу гідропропілксантину на показники ліпідного обміну при «твіновій» і «вітамінній» моделях гіперліпідемій.

Представлены данные о влиянии гидропропилксантина на показатели липидного обмена при «твиновой» и «витаминной» моделях гиперлипидемий.

The work presents data on the effect of hydropropylxanthin on lipid metabolism in the «tvin's» and «vitamin's» models of hyperlipidemia.

У сучасній практичній медицині відзначають гострий дефіцит оригінальних препаратів для лікування атеросклерозу. Застосовувані нині антиатеросклеротичні засоби мають можливість знижувати рівень ліпідів і ліпопротеїдів у крові на 17–40%. Однак досвід показує, що вони мають серйозні побічні ефекти [1–3]. В цьому контексті особливу увагу дослідників привертають похідні ксантину.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення гіполіпідемічної та антиатероматозної активності відібраної в результаті фармакологічного скринінгу речовини похідного 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину, умовно названої «гідропропілксантином» (сполука 25), синтезованої на кафедрі біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора М.І. Романенка. Її вплив на показники ліпідного обміну вивчено на двох моделях гіперліпідемії – «вітамінній» і «твіновій».

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальну гіперліпідемію («вітамінну» модель) відтворювали шляхом введення тваринам (щурам) перораль-

но зондом в шлунок ХС в дозі 40 мг/кг в соняшниковій олії і ергокальциферолу в дозі 350 000 ОД/кг протягом 5 діб [7].

«Твінову» модель гіперліпідемії відтворювали шляхом введення детергенту – твіну-80 (пов'язує ліпіди сироватки крові, утворює міцели, ізольовані від дії ліпази (ЛП)) у дозі 200 мг/кг внутрішньоочеревинно одноразово [4]. Досліджувану речовину вводили перорально попередньо протягом 5 днів, проводячи останнє введення разом з твіном.

Досліджувану найактивнішу сполуку вивчали при застосуванні різних доз: 19,0; 57,0 і 114,0 мг/кг (1/5, 1/10 і 1/30 від LD₅₀ відповідно). У якості препаратів порівняння взято препарати, що широко використовуються для лікування атеросклерозу: аторвастатин з групи статинів, фенофібрат з групи фібратів і нікотинава кислота.

У сироватці крові щурів визначали рівень загального холестерину (ЗХС) ферментативно і за методом Ілька, β-ліпопротеїдів (β-ЛП), тригліцеридів (ТГ) [7] і вміст холестерину (ХС) в тканинах аорти [5,6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

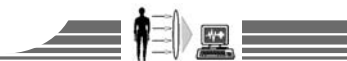
Результати досліджень показали, що похідне ксантину й еталонні антиатеросклеротичні препарати неоднозначно

Таблиця 1

Результати дослідження гіполіпідемічної й антиатероматозної активності гідропропілксантину при «вітамінній» моделі гіперліпідемії у щурів

Сполуки, препарати, група	Доза, мг/кг	Сироватка крові			ХС у тканині аорти, мкмоль/г
		ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	В-ЛП, умовні одиниці	
Інтактна група		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
Гідропропілксантин (сполука 25)	19,0	1,87±0,077 -15,18	0,64±0,082 -17,20	82,63±1,927* -13,03	19,53±1,23* -23,54
	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
	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
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
Фенофібрат	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
Нікотинава 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

Примітка: * – достовірність відносно до контролю (p<0,05).



Вплив похідного ксантину та препаратів порівняння на показники ліпідного обміну в сироватці крові та тканині аорти при «твінової» моделі гіперліпідемії у щурів

Сполука, препарати, група	Доза, мг/кг	Сироватка крові			ХС в тканині аорти, мкмоль/г
		ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	β-ЛП, умовні одиниці	
Інтактна група		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
Гідропропілксантин (сполука 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
	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
	114	2,08±0,045 -42,34	1,41±0,038* -30,20	98,8±3,869 -34,44	20,59±0,75* -7,93
Аторвастатин	10,0	2,64±0,075* -26,75	1,71±0,048* -15,22	132,5±3,912 -12,03	25,06±1,58 -14,00
Фенофібрат	60,0	2,90±0,653 -19,75	1,80±0,061* -10,89	138,11±2,328 -8,31	27,9±1,35 -4,41
Нікотинова кислота	300,0	3,10±0,049 -14,07	1,90±0,022 -5,94	144,3±2,557 -4,21	32,97±1,37 +13,15

Примітка: * – достовірність відносно до контролю (p<0,05).

змінювали показники ліпідного обміну, тобто знижували патологічно підвищений рівень різною мірою ХС, ТГ, β-ЛП.

Так, при моделюванні «вітамінної» моделі гіперліпідемії у щурів (табл. 1) найбільш істотно рівень ЗХС знижувався в порівнянні з контрольною групою при введенні гідропропілксантину у дозі 114,0 мг/кг (на 41,11%). При зменшенні дози до 57,0 мг/кг гіпохолестеринемічна дія цієї сполуки була також значною (зниження рівня ЗХС на 36,53%). Водночас при найнижчій дозі гідропропілксантин (19 мг/кг) знижував рівень ЗХС незначно (на 15,03%).

Найбільш істотною гіпохолестеринемічною дією серед антиатеросклеротичних препаратів характеризувався аторвастатин (на 22,34%). Інші антиатеросклеротичні препарати за силою цього ефекту значно поступались найактивнішому похідному ксантину. Фенофібрат і нікотинова кислота знижували вміст ЗХС на 14,84% і 11,54% відповідно.

В аорті виявляли найсуттєвіше зниження вмісту ХС при введенні сполуки 25 у дозі 57,0 мг/кг (на 48,09%) і 114,0 мг/кг (на 46,21%). Рівень ХС в аорті помірно знижувався при застосуванні гідропропілксантину (19,0 мг/кг; на 23,55%), а також препаратів порівняння (на 20,2–22,34%).

Збільшення доз викликало збільшення гіпотригліцеридемічного й гіпо-β-ліпопротеїдемічного ефектів.

Так, рівень ТГ і β-ЛП знижувався (19,0; 57,0; 114,0 мг/кг) на 16,78%; 30,39% і 39,08% відповідно і на 12,99%, 17,3% і 21,14% при введенні гідропропілксантину. Слід зазначити, що застосування препаратів порівняння не викликало значної гіпотригліцеридемічної та гіпо-β-ліпопротеїдемічної дії (зниження рівня ТГ на 8,84% – 15,43% та β-ЛП на 9,47–17,11%).

Отже, при «вітамінній» моделі гіперліпідемії найсуттєвішою гіполіпідемічною та антиатероматозною дією характеризувався гідропропілксантин у дозі 114,0 мг/кг. Слід зазначити, що гідропропілксантин виявляв потужніші властивості такого ефекту, причому зі збільшенням дози від 57,0 до 114,0 мг/кг. Водночас, досліджувана речовина при

«вітамінній» моделі гіперліпідемії не поступалась широко вживаним антиатеросклеротичним засобам – аторвастатину, фенофібрату та нікотиновій кислоті.

При моделюванні «твінової» моделі гіперліпідемії (табл. 2) похідне 7-(2'-(гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину неоднозначно впливало на показники ліпідного обміну.

Так, найвиразніше рівень ЗХС знижувався порівняно з контрольною групою при введенні гідропропілксантину в дозі 57,0 мг/кг (на 38,73%) і 114,0 мг/кг (на 42,22%), а також аторвастатину (на 31,21%). Помірною гіпохолестеринемічною дією характеризувались гідропропілксантин у дозі 19,0 мг/кг (на 20,17%), фенофібрат (на 24,40%) і нікотинова кислота (на 19,03%).

У свою чергу, помірною антиатероматозною дією притаманна гідропропілксантину в дозі 57,0 мг/кг (на 21,17%) і 114,0 мг/кг (на 28,33%), а також препаратам порівняння аторвастатину (на 28,95%) і фенофібрату (на 20,68%).

Найсуттєвішою гіпо-β-ліпопротеїдемічною дією характеризувався гідропропілксантин у дозі 57,0 мг/кг (на 40,09%). Водночас, гіпотригліцеридемічна активність у цьому ж дозуванні була помірною (на 20,15%). Збільшення дози до 114,0 мг/кг призводило до таких помірних ефектів (на 30,01% і 34,11%). Помірну гіпотригліцеридемічну та гіпо-β-ліпопротеїдемічну дію виявляли також препарати порівняння аторвастатин (на 17,80%) і фенофібрат (на 14,27%). При цьому нікотинова кислота на цьому ж рівні викликала зниження вмісту тригліцеридів (на 14,03%).

Досліджувана речовина не поступалась препаратам порівняння за гіпохолестеринемічною, гіпотригліцеридемічною, гіпо-β-ліпопротеїдемічною та антиатероматозною дією.

Здійснені експерименти показали, що досліджувана сполука проявляє найбільшу антиатеросклеротичну активність, добре діє в умовах «вітамінної» і «твінової» моделі. Остання відрізняється тим, що щурам вводили поверхневоактивну



речовину (неіонний детергент) твін-80, нетоксичний і легко розчинний у воді й фізіологічному розчині. Відомо, що на твіновій моделі можна випробовувати речовини з різним механізмом дії: речовини, що активують ліпопротеїдліпазу, що запобігають ліполізу, інгібітори біосинтезу холестерину і тригліцеридів. Можна припустити, що механізм дії досліджуваного похідного ксантину пов'язаний насамперед з антиліполітичним ефектом. Гальмування ліполізу можна пояснити інгібуванням синтезу сАМР на стадії стимулювання активності фосфодіестерази.

ВИСНОВКИ

1. Досліджувана сполука гідропропілксантин проявляла істотну гіполіпідемічну активність у дозах 57,0 та 114,0 мг/кг, не поступаючись референт-препаратам.

2. Гіпотригліцеридемічна дія сполуки 25 найвиразніша при введенні в дозі 57,0 мг/кг («вітамінна» модель) та 114,0 мг/кг («твінова» модель).

3. Гіпо- β -ліпопротеїдемічна активність гідропропілксантину була не суттєвою в експерименті.

4. Гідропропілксантин сприяв збільшенню антиатероматозної активності при «вітамінній» моделі в дозі від 19 до 114,0 мг/кг. При «твіновій» моделі ця сполука значно впливала на рівень ХС у тканині аорти при дозі 57,0 мг/кг.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Белай И.М.* Исследование гиполлипидемических и антиоксидантных свойств пикамилаона и карнитина гидрохлорида / *И.М. Белай, В.В. Дунаев, В.С. Тишкин* // Украинский ревматологический журнал. – 2001. – №1(3). – С. 55–57.
2. *Белай И.М.* Экспериментальное исследование антиатеросклеротического действия средств природного происхождения / *И.М. Белай* // Фармакологический вестник. – 1999. – №1. – С. 10–12.
3. *Белай И.М.* Фармакодинамические эффекты никотиновой кислоты при ги-перлипидемии в гериатрической практике / *И.М. Белай* // Украинский медицинский часопис. – 2000. – Т. V/VI, №3 (17). – С. 101–104.
4. *Василенко Ю.К.* Сравнительное исследование гиполлипидемических свойств тритерпеноидов / *Василенко Ю.К.* // Хим.-фарм. журн. – 1980. – №8. – С. 50–53.
5. *Колб В.Г.* Справочник по клинической химии / *Колб В.Г., Камышников В.С.* – Минск: Беларусь, 1982. – С. 206–208; 223–224; 241–242.
6. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. *М.И. Прохоровой*. – Л.: ЛГУ, 1982. – С. 181–183.
7. *Jowsujsai S.Y.K.* 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / *Jowsujsai S.Y.K., Skiddigi M.* // Experientia. – 1976. – Vol. 32, №8. – P. 1033–1034.

Відомості про авторів:

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

Поступила в редакцію 04.04.2012 г.