



А.А. Остапенко, И.М. Белай, Н.И. Романенко

Гипотриглицеридемическая активность 8-г-7-(2-гидрокси-3-изопропокси) пропил-3-метилксантинов

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: похідні 3-метилксантину, гипотриглицеридемічна дія, експериментальна гіперліпідемія.

Ключевые слова: производные 3-метилксантина, гипотриглицеридемическое действие, экспериментальная гиперлипидемия.

Key words: 3-methylxantine, hypotriglyceridemic action, experimental hyperlipidemic.

Вивчено ряд похідних 3-метилксантину за гіпотриглицеридемічною дією. Виявлено ряд сполук, що характеризуються таким впливом. Встановлено закономірності між будовою досліджуваних сполук і їх гіпотриглицеридемічною дією, з'ясовано перспективність подальших фармакологічних досліджень у цьому синтетичному ряді похідних ксантину.

Изучен ряд производных 3-метилксантина по гипотриглицеридемическому действию. Обнаружен ряд соединений, которые владеют гипотриглицеридемическим действием. Установлены закономерности относительно между строением исследуемых соединений и их гипотриглицеридемическим действием, установлена перспективность дальнейших фармакологических исследований в этом синтетическом ряду производных ксантина.

The series of 3-methylxantine derivatives was studied for hypotriglyceridemic activity. It was found out that some of compounds show hypotriglyceridemic activity. The interdependence between structure and hypotriglyceridemic activity was confirmed. It is established that investigation of pharmacological properties for mentioned synthetic series are promising.

Одной из наиболее распространенных форм гиперлипидемии (ГЛП) у населения, которое характеризуется повышенным риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), является гипотриглицеридемия (повышение уровня триглицеридов (ТГ)) [5].

Концентрация ТГ в сыворотке крови является одним из важных показателей липидного обмена. Кроме того, в опубликованном в 2001 году докладе экспертных групп Национальной образовательной программы по холестерину в США (*National Cholesterol Education Program, NCEP*) впервые констатируется, что гипертриглицеридемия также является фактором риска развития ИБС [2]. Однако этот феномен стойко фиксируется только у лиц с начальным повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и дефицитом липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [4].

Стратегия лечения гипертриглицеридемии направлена, прежде всего, на снижение риска развития ИБС. Поскольку пациенты с повышением уровня ТГ в плазме крови метаболически гетерогенны, то решение вопроса о выборе лекарственного средства основывается на выраженности нарушений липидного обмена.

Таким образом, медикаментозное лечение гипертриглицеридемий является необходимым при таких состояниях, как высокий риск развития панкреатита, ИБС, наличие смешанных форм ГЛП. На сегодня в терапии этих заболеваний широко применяют такие группы препаратов, как статины, фибраты и никотиновую кислоту и ее производные [3,6,7]. Одним из факторов, которые ограничивают прием этих лекарственных средств, являются побочные реакции, в частности, гастроинтестинальные. Поэтому поиск более эффективных гипотриглицеридемических средств с низким уровнем побочных эффектов является актуальным и имеет не только теоре-

тическую, но и практическую значимость.

Особое внимание в этом контексте привлекают производные ксантина, которые, наряду с высокой биологической активностью, практически не токсичны.

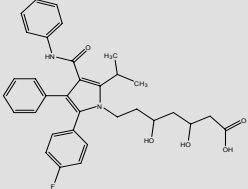
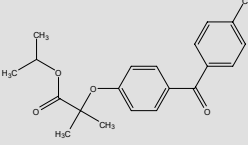
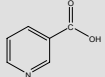
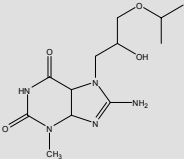
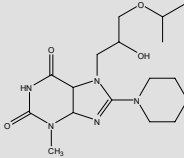
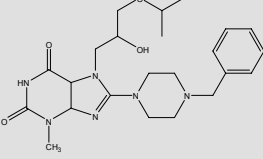
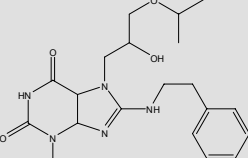
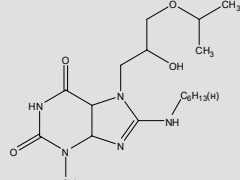
Цель работы

Исследование гипотриглицеридемических свойств производных ксантина при экспериментальной гиперлипидемии в сыворотке крови крысы линии Вистар.

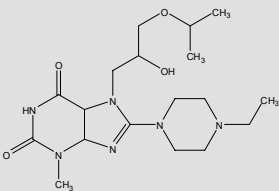
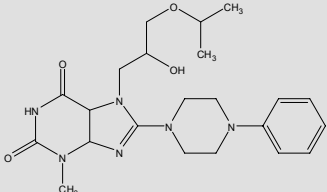
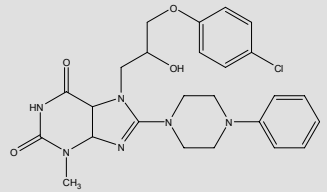
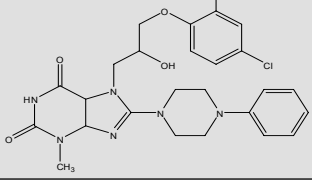
Материалы и методы исследования

Экспериментальную ГЛП воспроизводили по *Yousufzai-Siddiqi* [8] в опытах на белых крысах линии Вистар обоих полов массой 220–280 г путем перорального зондового введения холестерина в суточной дозе 40 мг/кг и фактора нарушения липидного метаболизма и усиления всасывания стероидов в кишечнике – 0,125% масляного раствора витамина D₂ в суточной дозе 8 мг/кг на протяжении 5 суток. Исследуемые соединения вводили в дозе 1/10 от LD₅₀ перорально в виде суспензии 1 раз в сутки через час после введения атерогенной смеси, т. е. в лечебно-профилактическом режиме (параллельно с формированием патологического состояния). Крысы получены из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Животные, которые использовались в эксперименте, содержались в стандартных условиях вивария, согласно требованиям о содержании лабораторных животных. Все процедуры осуществляли согласно «Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях» и «Правил доклинической оценки безопасности фармакологических препаратов (GLP)» [9,10]. Производные 7-β-гидрокси-γ-(моно- и дихлорофенокси) пропилксантинов синтезированы на кафедре биологической химии и лабораторной диагностики под руководством профессора Н.И. Романенко. На 6-е сутки после наркотизации этиловым эфиром осуществляли забор крови из бифуркации аорты.

Таблица 1

Группа/ № вещества	Химическая формула	Уровень триглицеридов ммоль/л, M±m	Соотношение по сравнению с контролем, Δ%
Интактная		0,56±0,049	-33,28
Контроль		0,84±0,029	
Аторвастатин		0,74±0,015*	-11,90
Фенофибрат		0,72±0,020*	-13,84
Никотиновая кислота		0,70±0,025*	-16,82
1		1,03±0,084	+22,45
Контроль		0,78±0,079	
2		1,00±0,025*	+28,62
3		0,70±0,031	-9,97
4		0,86±0,021	+10,61
5		0,85±0,016	+9,32

Продолжение таблицы 1

Группа/ № вещества	Химическая формула	Уровень триглицеридов ммоль/л, M±m	Соотношение по сравнению с контролем, Δ%
6		0,74±0,059	-4,98
7		0,54±0,033*	-30,39
8		0,83±0,093	+6,20
9		0,63±0,029	-18,42

Кровь центрифугировали при 3000 об/мин, выделяли сыворотку, в которой определяли содержание ТГ ферментативным методом [1]. Полученные результаты обрабатывали статистически при помощи компьютерной программы STATISTICA-6, определяли достоверность с расчетом *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено (табл. 1), что наиболее существенно уровень ТГ в сыворотке крови снижал 7-(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)-3-метил-8-(4-фенилпиперазинил-1)ксантин (на 30,39% по отношению к контролю) (вещество 7). Среди эталонных препаратов наиболее существенным гипотриглицеридемическим действием обладала никотиновая кислота (снижение ТГ на 16,82%). Не намного эффективнее никотиновой кислоты уровень триглицеридов снижал 7-(3-(2,4-дихлорофенокси)-2-гидроксипропил)-3-метил-8-(4-фенилпиперазинил-1)ксантин (на 18,42%). Нужно отметить, что эталонные препараты фенофибрат и аторвастатин снижали показатели ТГ в сыворотке крови на 13,84 и 11,9% соответственно.

Исследуемое вещество 3 – 8-(4-бензилпиперазинил-1)-7-(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)-3-метилксантин – умеренно снижал уровень ТГ (на 9,97%), не уступая эталонному средству аторвастатину по силе гипотриглицеридемического действия.

Вещества 1, 2, 4, 5, 6 и 8 не проявляли гипотриглицеридемического эффекта.

Наблюдаются зависимости гипотриглицеридемического действия от структуры заместителей по имидазоловому циклу ксантинов. Переход в ряду 7-*R*-8-(4-бензилпиперазинил-1)-3-метилксантина от 2-гидрокси-3-изопропоксипропильного к -(2,4-дихлорофенокси)-2-гидроксипропильному и наконец, к 3-(4-хлорофенокси)-2-гидроксипропильному радикалам по положению 7 отмечается резким снижением гипотриглицеридемического эффекта.

Выводы

1. Исследовано гипотриглицеридемическое действие 9 соединений – производных ксантина. Установлены закономерности относительно строения и гипохолестеринемического действия исследуемых веществ.

2. Наиболее существенным гипотриглицеридемическим действием обладает 7-(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)-3-метил-8-(4-фенилпиперазинил-1)ксантин.

3. Производные 8-(пиперазинил-1)ксантина которые содержат в 7-м положении 2-гидрокси-3-изопропоксипропильный радикал и фенильный заместитель по положению 1 пиперазинилового цикла более выражено проявляют гипотриглицеридемическое действие.

Литература

1. Приказ МЗ СССР №960 от 15.10.74г. «Об унификации клинических лабораторных методов исследования» – С. 69.
2. Творогова М.Г. Диагностически значимые уровни холестерина в сыворотке крови: современная точка зрения // Лабораторная медицина. – 2002. – №5. – С. 20–23.
3. De Haan W. Fenofibrate increases HDL-cholesterol by reducing cholesteryl ester transfer protein expression/ De Haan W., Van der Hoogt C.C., Westerp M. et al. // Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, October 4–7, 2007. – NY, 2007.
4. Hokanson J.E. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of highdensity lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of populationbased prospective studies / Hokanson J.E., Austin M.A. // J. Cardiovasc. Risk. – 1996. – №3 (2). – P. 213–219
5. Johnson C.L. Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys / Johnson C.L., Rifkind B.M., Sempos C.T. et al. // JAMA. – 1993. – №269 (23). – P. 3002–3008.
6. Maccubbin D. Lipid-altering efficacy and flushing profile of ER niacin/laropiprant in atients with dyslipidemia / Maccubbin D., Mitchel Y.B., Sirah W. et al. // Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, October 4–7, 2007. – NY, 2007.
7. Naples M. Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in an animal model of insulin resistance: evidence for statin-induced hepatic insulin sensitization / Naples M., Federico L.M., Xu E. et al. // Atherosclerosis. – 2008. – №198 (1). – P. 94–103.
8. 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.
9. Методические рекомендации по выведению лабораторных животных из эксперимента – К, 1986. – 12 с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001. – С. 265–528.

Сведения об авторах:

Остапенко А.О., соискатель каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО ЗГМУ, зав. экспресс-лабораторией КУ ЗОКЛ.

Бела́й И.М., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО ЗГМУ.

Романенко Н.И., д. фарм. н., профессор каф. биологической химии и лабораторной диагностики ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Остапенко Андрей Алексеевич. 69096, г. Запорожье, ул. Бородинская, 7, кв. 18.

Тел.: (0612) 52 52 19, (097) 234 50 55.

E-mail: ostapenko1966@mail.ru