

Рекомендована д-м мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 615.015.5'31:547.857.4'532'861.3

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ БЕЗПЕЧНОСТІ 7-(2'-ГІДРОКСИ-3'-ІЗОПРОПОКСИ)ПРОПІЛ-3-МЕТИЛ-8-(4'-ФЕНІЛПІПЕРАЗИН-1'-ІЛ)-КСАНТИНУ У КРОВІ ЩУРІВ НА ТЛІ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

© І. М. Білай, А. О. Остапенко, І. М. Романенко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено вивчення та оцінку показників безпечності 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину при експериментальній гіперліпідемії на білих щурах лінії Вістар. Виявлено, що досліджувана речовина – 25 сприяла зменшенню респіраторного ацидозу, що вказує на нормалізацію КЛС, зменшенню споживання O_2 , активації тканинного дихання, нормалізувала показники обміну гемоглобіну, не впливала патологічно на функції нирок та печінки, показники водно-сольового, вуглеводного і пігментного обміну.

Ключові слова: сполука 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин, показники безпечності, експериментальна гіперліпідемія.

Вступ. На сьогодні спостерігається стійка тенденція зростання серцево-судинних захворювань, які мають різні соціальні та економічні наслідки. Статистичні данні ВООЗ свідчать про значне поширення атеросклерозу в усіх країнах світу, причому за останні 50 років його частота значно зросла і продовжує зростати в міру старіння працездатного населення [6].

Сучасна фармакотерапія атеросклерозу спрямована на нормалізацію ліпідного обміну, процесів тромбогенезу, транспорт кальцію та ін. Останнім часом значної уваги дослідників привертають й інші фармакологічні чинники, спрямовані на нормалізацію порушених при атеросклерозі функцій клітин крові, її реологічних властивостей, метаболізм судинної стінки [3]. Однак розвиток атеросклерозу супроводжується багатьма патофізіологічними та метаболічними порушеннями, тому постає питання про вибір ефективних шляхів фармакотерапії в кожному конкретному випадку, критеріїв ефективності та безпеки, режиму дозування, необхідності комбінованого використання лікарських засобів [1].

Деякі 7,8-дизаміщені похідні ксантину мають цукрознижувальну дію. Крім цього, наприклад, похідне ксантину – препарат «Трентал», потенціює дію протидіабетичних препаратів. Похідні ксантину інгібують різні ізоформи фосфодієстерази, що призводить до накопичення внутрішньоклітинного cAMP, блокади транспорту іонів кальцію з депо та тканинної вологи в цитозоль. Це зумовлює периферійну вазодилатуючу дію та діуретичну активність [5].

Завдяки такій активності похідні ксантину підвищують стійкість тканин до гіпоксії та діють як цитопротектори, що можна використовувати для попередження ускладнень атеросклерозу [4].

Мета дослідження – вивчення показників безпечності 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину у крові щурів на тлі гіперліпідемії.

Методи дослідження. Експериментальну гіперліпідемію створювали за «вітамінною» моделлю: пероральне зондове введення 47 дорослим щурам-самцям лінії Вістар масою 220–280 г холестеролу в добовій дозі 40 мг/кг та фактора порушення ліпідного метаболізму й посилення всмоктування стероїдів у кишечнику – 0,125 % олійного розчину ергокальциферолу (вітамін D_2) в добовій дозі 8 мл/кг. Водну суспензію 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину додавали *per os* через одну годину після введення гіперліпідомогенної суміші протягом 5 днів [7, 8]. На шосту добу забирали кров у спеціальні гепаринізовані шприци та капіляри для дослідження показників безпечності. Біохімічні показники досліджували потенціометрично на аналізаторі кислотного стану ABL 800 Flex. Дані для сполук порівнювали з аналогічними для інтактних щурів, контролю та еталонних препаратів (аторвастатину, фенотібрату та ніотинової кислоти).

Результати й обговорення. У результаті дослідження показників кислотного стану (КЛС) крові щурів, що відображає співвідношення концентрацій водневих (H^+) та гідроксильних (OH^-) іонів у біологічних середовищах, встановлено, що рН крові щурів змінювалася у бік ацидозу (табл. 1).

Досліджувана речовина – 25 сприяла зменшенню респіраторного ацидозу, викликаного експериментальною гіперліпідемією, що проявлялося збільшенням рН, компенсаторним спо-

Таблиця 1. Вплив досліджуваної речовини 25 на показники кислотно-лужного стану в крові щурів при гіперліпідемії

Препарати, група	pH	pO ₂ мм рт. ст.	pCO ₂ мм рт. ст.	HCO ₃ ⁻ ммоль/л	ABE ммоль/л
Інтактна n=7	7,270 ± 0,016	73,7 ± 1,016	56,43 ± 0,783	18,21 ± 0,628	7,8 ± 0,234
Контроль n=8	7,150 ± 0,002	71,8 ± 0,683	59,8 ± 0,948	19,01 ± 0,234	7,2 ± 0,104
Аторвастатин n=8	7,190 ± 0,011 p<0,05 + 0,51	68,8 ± 0,790 p<0,05 4,2	50,7 ± 0,948 p<0,05 15,22	20,4 ± 0,724 p>0,05 7,5	10,11 ± 0,630 p<0,05 + 40,7
Фенофібрат n=8	7,290 ± 0,013 p>0,05 +1,94	57,1 ± 2,887 p<0,05 20,5	60,78 ± 1,490 p<0,05 +1,67	23,3 ± 0,318 p>0,05 +22,6	5,5 ± 0,252 p<0,05 -23,65
Нікотинова кислота n=8	7,131 ± 0,002 p<0,05 -0,26	71,2 ± 0,646 p>0,05 0,84	60,61 ± 0,915 p>0,05 5,65	19,81 ± 0,857 p>0,05 +4,21	-7,5 ± 0,23 p>0,05 +5,74
Сполука 25 n=8	7,190 ± 0,005 p<0,05 +0,57	57,23 ± 3,245 p<0,05 20,30	56,4 ± 1,405 p>0,05 5,65	19,81 ± 0,857 p>0,05 +4,21	7,5 ± 0,223 p>0,05 +4,17

живанням O₂ (pO₂), зниженням гіперкапнії (pCO₂), а також підвищенням рівня буферних основ (ABE) і гідрокарбонатного буфера (HCO₃⁻), що вказує на нормалізацію КЛС. Речовина 25, як і препарати порівняння «Фенофібрат» і «Аторвастатин», мали тенденцію до підвищення pH, тобто зменшення ацидозу. Спостерігалось компенсаторне достовірне зниження парціального тиску кисню (pO₂) венозної крові при введенні фенофібрату і речовини 25 (на 20,5 % і 20,3 % відповідно). Дещо меншою мірою знижувався pO₂ при введенні аторвастатину (на 4,2 %). При цьому парціальний тиск вуглекислого газу

(pCO₂) знижувався на 15,2 % при застосуванні аторвастатину.

При введенні «Фенофібрату» – препарату порівняння, спостерігалось зниження надлишку основ (ABE) (на 23,75 %). Інший препарат порівняння – «Аторвастатин» достовірно значно підвищував рівень буферних основ (ABE) (на 40,7 %), що вказує на зменшення респіраторного ацидозу. Досліджувана сполука 25 у вигляді тенденції підвищувала рівень буферних основ і концентрацію гідрокарбонатів (HCO₃⁻).

При аналізі обміну гемоглобіну в крові (табл. 2) було показано, що рівень цього показника

Таблиця 2. Дослідження показників безпеки в крові при «вітамінній» моделі гіперліпідемії

Препарати, групи	Сатурація, SAT, %	Гемоглобін, Hb, г/л	Метгемоглобін, metHb, %	Карбоксигемоглобін, HbCO, %	Лактат, ммоль/л	Осмолярність, мосм/л
Інтактна група n=7	85,63±1,027	28,0±1,944	1,86±0,247	2,20 ±0,173	6,8±0,343	276,6±1,808
Контроль n=8	85,6±0,807	122,38±1,354	2,46±0,228	2,23±0,165	6,3±0,077	275,5±2,119
Аторвастатин n=8	79,0±1,578 p<0,05 - 7,74	126,63±1,653 p>0,05 + 3,5	1,46±0,298 p<0,05 - 40,61	1,26±0,126 p<0,05 - 40,26	5,4±0,141 p<0,05 - 14,12	272,25±1,411 p>0,05 - 1,2
Фенофібрат n=8	67,38±0,231 p>0,05 - 21,31	126,0±1,400 p>0,05 +3,0	0,83±0,103 p<0,05 -66,5	1,40±0,140 p<0,05 - 37,08	6,2±0,151 p>0,05 - 1,39	280,63±1,470 p>0,05 + 1,86
Нікотинова кислота n=8	83,0±1,750 p>0,05 - 3,07	126,63±1,905 p>0,05 + 3,47	2,0±0,181 p>0,05 - 18,78	1,86±0,323 p>0,05 - 16,29	6,4±0,123 p>0,05 + 1,79	272,6±1,277 p>0,05 - 1,04
Сполука 25 n=8	67,38±1,750 p<0,05 - 21,31	130,0±1,818 p<0,05 + 6,23	1,93±0,308 p>0,05 - 21,83	1,33±0,279 p<0,05 - 40,45	8,3±0,249 p<0,05 + 32,01	279,0±1,107 p>0,05 + 1,27

відновлювався при експериментальній гіперліпідемії після введення сполуки 25 (на 6,23 %). Досліджувана сполука і препарати порівняння «Аторвастатин», «Фенофібрат» і ніотинова кислота знижували рівень продуктів перетворення гемоглобіну – метгемоглобіну (metHb) і карбоксигемоглобіну (HbCO) (на 16,29 – 40,45 %). Рівень насичення гемоглобіну киснем (сатурація крові) при цьому знижувався після введення сполуки 25 значно (на 21,31 %) і аторвастатину не виражено (на 7,74 %), що вказувало на компенсаторне підвищення споживання кисню тканинами. При цьому рівень лактату знижувався достовірно (на 14,12 %) при введенні фено-

фібрату і підвищувався (на 32,21 %) при введенні відповідно аторвастатину і сполуки 25.

При дослідженні водно-сольового і мінерального обміну в крові (табл. 3) не виявлено особливих змін показників рівня осмолярності, калію, натрію, хлору. Рівень іонізованого кальцію дещо підвищувався при введенні сполуки 25 і аторвастатину (на 4,49 % і 12,45 % відповідно). Ці ж засоби нормалізували рівень глюкози (зниження на 19,67 % і 18,44 % відповідно). Препарат порівняння «Фенофібрат» істотно підвищував рівень загального білірубину (на 103,45 %), що вказувало на виражену гепатотоксичність цього засобу порівняння.

Таблиця 3. Вплив речовини 25 і препаратів порівняння на показники водно-сольового, електролітного балансу, вуглеводного і пігментного обміну в крові щурів при «вітамінній» моделі гіперліпідемії

Препарати, групи	Калій, ммоль/л	Натрій, ммоль/л	Іонізований кальцій ммоль/л	Хлор, ммоль/л	Глюкоза ммоль/л	Загальний білірубін, мкмоль/л
Інтактна група n=7	5,06±0,141	132,86±1,091	1,14±0,045	105 ±1,491	6,09±0,112	2,0±0,577
Контроль n=8	5,09±0,091	130,00±1,030	1,23±0,045	104,5±1,125	6,1±0,121	3,63±0,346
Аторвастатин n=8	5,10±0,097 p>0,05 + 0,25	131,00±0,571 p>0,05 + 0,77	1,38±0,034 p<0,05 + 12,45	103,63±1,087 p>0,05 - 0,84	4,98±0,154 p<0,05 - 18,44	0±0 p<0,05 0
Фенофібрат n=8	5,18±0,140 p>0,05 + 1,72	133,63±0,604 p>0,05 + 2,79	1,27±0,024 p>0,05 + 3,98	104,38±0,924 p>0,05 - 0,12	6,1±0,131 p>0,05 0	7,33±1,577 p<0,05 + 103,45
Ніотинова кислота n=8	5,16±0,097 p>0,05 + 1,47	130,13±0,653 p>0,05 + 0,10	1,23±0,013 p>0,05 + 0,61	103,0±0,904 p>0,05 - 1,44	6,2±0,129 p>0,05 + 1,64	0±0 p<0,05 0
Сполука 25 n=8	5,08±0,117 p>0,05 - 0,25	129,50±0,756 p<0,05 - 0,38	1,28±0,010 p<0,05 + 4,49	103,38±1,068 p>0,05 - 1,08	4,9±0,132 p<0,01 - 19,67	0±0 p<0,05 0

Висновки. 1. Досліджувана речовина – 25 сприяла зменшенню респіраторного ацидозу, викликаного експериментальною гіперліпідемією, що проявлялося збільшенням рН, компенсаторним споживанням O₂ (pO₂), зниженням гіперкапнії (pCO₂), а також підвищенням рівня буферних основ (ABE) і гідрокарбонатного буфера (HCO₃⁻), що вказує на нормалізацію КЛС.

2. Сполука 25 сприяла зменшенню споживання O₂, активації тканинного дихання, зменшенню рівня несприятливих продуктів перетворення гемоглобіну (HbCO і metHb), при цьому компенсаторно активуючи анаеробний гліколіз та тканинне дихання. Препарат порівняння «Фе-

нофібрат» помірно знижував активність анаеробного гліколізу. Сполука 25 не поступається препаратам порівняння з нормалізації показників обміну гемоглобіну.

3. Сполука 25 не впливала патологічно на функції нирок та печінки, на показники водно-сольового, вуглеводного і пігментного обмінів, маючи перевагу над фенофібратом, що викликав гепатотоксичність.

4. 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин при пероральному введенні є відносно нешкідливою і практично безпечною речовиною при експериментальній гіперліпідемії.

Література

1. Волков В. И. Атеросклероз: патогенетические механизмы и принципы лечения / В. И. Волков, В. И. Строна // Междунар. мед. журн. – 2003. – № 4. – С. 14–17.
2. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини: підручник / В. Ф. Ганонг; пер. з англ. – Львів: БаК, 2002. – С. 784.
3. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер Пресс, 1995. – 297с.
4. Биохимия человека / [Марри Р., Гриннер О., Майер П., Родуэл В.]; под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. – М.: Изд-во ин-та биомедхимии РАМН, 1996. – 400 с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.
6. Синтез и гиполлипидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Н. И. Романенко, Б. А. Прийменко, В. С. Якушев [и др.] // Запорожский мед. журнал. – 2004. – № 3 (24). – С. 127–129.
7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 521 с.
8. Yousufzai S. Y. K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats /S. Y. K.Yousufzai, M. Siddiqi // Experientia. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033–1034.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ 7-(2'-ГИДРОКСИ-3'-ИЗОПРОПОКСИ)ПРОПИЛ-3-МЕТИЛ-8-(4'-ФЕНИЛПИПЕРАЗИН-1'-ИЛ)-КСАНТИНА В КРОВИ КРЫС НА ФОНЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ**И. М. Белай, А. А. Остапенко, И. Н. Романенко***Запорожский государственный медицинский университет*

Резюме: проведено изучение и оценку показателей безопасности 7-(2'-гидрокси-3'-изопропокси)пропил-3-метил-8-(4'-фенилпиперазин-1'-ил)-ксантина при экспериментальной гиперлипидемии на белых крысах линии Вистар. Выявлено, что исследуемое вещество – 25 способствовало уменьшению респираторного ацидоза, что указывает на нормализацию КОС, способствовала уменьшению потребления O_2 , активации тканевого дыхания, нормализовала показатели обмена гемоглобина, не влияла патологически на функции почек и печени, показатели водно-солевого, углеводного и пигментного обменов.

Ключевые слова: соединение 7 - (2'-гидрокси-3'-изопропокси) пропил-3-метил-8-(4'-фенилпиперазин-1'-ил)-ксантин, показатели безопасности, экспериментальная гиперлипидемия.

SAFETY INDICES ASSESSMENT OF 7 -(2'-HYDROXY-3'-ISOPROPOXY) PROPYL-3-METHYL-8-(4'-FENILPIPERAZIN-1'-YL)-XANTHINE IN BLOOD OF RATS ON THE BACKGROUND OF HYPERLIPIDEMIA**I. M. Bilay, A. O. Ostapenko, I. M. Romanenko***Zaporizhian State Medical University*

Summary: the study and assessment of safety indices of 7 - (2'-hydroxy-3 'isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-fenilpiperazin-1'-yl)-xanthine in experimental hyperlipidemia on white Wistar rats were carried out. It was revealed that the studied substance – 25 contributed the reducing of respiratory acidosis, indicating that normalization of acid-base balance, helped to reduce the consumption of O_2 , the activation of tissue respiration, normalizing hemoglobin exchange rates are not influenced by abnormal renal and liver parameters in water and salt, carbohydrate and pigment exchanges.

Key words: compound 7 - (2'-hydroxy-3 'isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-fenilpiperazin-1'-yl)-xanthine, safety indices, experimental hyperlipidemia.