

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 547.853.3:615.015
doi: 10.17021/2021.2.4.29.36

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА

Александра Александровна Цибизова¹, Гульжанна Нуртаевна Умарова²

^{1,2} Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

¹sasha3633@yandex.ru.

²ugn0995@mail.ru

Аннотация. В работе представлены данные, отражающие характеристику лекарственных препаратов – производных ксантина. Установлена широта фармакологической активности ксантиновых соединений наряду с их безопасностью. Показаны основные направления применения данных препаратов в лечении различных заболеваний. Установлены основные направления в области синтеза новых производных ксантина, которые могут быть использованы в качестве основы для разработки эффективных лекарственных препаратов с различным фармакологическим действием.

Ключевые слова: производные ксантина, фармакологическая активность.

Для цитирования: Цибизова А.А., Умарова Г.Н. Фармакологическая характеристика производных ксантина // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 29–36.

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF XANTHINE DERIVATIVES

Alexandra A. Tsybizova¹, Gulzhanna N. Umarova²

^{1,2} Astrakhan State Medical University,

¹sasha3633@yandex.ru

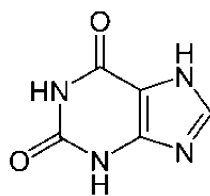
²ugn0995@mail.ru

Abstract. The paper presents data reflecting the characteristics of drugs - xanthine derivatives. The breadth of pharmacological activity of xanthine compounds along with their safety has been established. The main directions of application of these drugs in the treatment of various diseases are shown. The main directions in the field of synthesis of new xanthine derivatives have been established, which can be used as effective drugs with various pharmacological effects.

Key words: xanthine derivatives, pharmacological activity.

For citation: Tsybizova A.A., Umarova G. N. Pharmacological characteristics of xanthine derivatives. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021 : 2 (4): 29–36 (In Russ.).

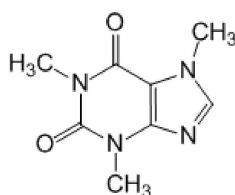
В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует большое количество лекарственных препаратов, являющихся производными какого-либо гетероциклического органического соединения [5]. Особый интерес вызывают соединения, содержащие в своей структуре пиримидиновое кольцо. Данные соединения характеризуются широкой фармакологической активностью и относительной безопасностью, одним из них является ксантин, относящийся в группе пуринов, в структуре которых наряду с пиримидиновым кольцом содержится и кольцо анимидазола [7].



Ксантин

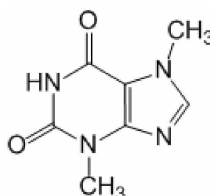
Анализируя основные лекарственные препараты данной группы можно сделать вывод, что производные ксантина оказывают разностороннее фармакологическое действие. Установлено, что они обеспечивают психостимулирующую, бронхорасширяющую, вазодилатирующую, кардиотоническую и другие виды активности [5]. В связи с вышеописанным цель настоящего обзора заключается в рассмотрении основных направлений фармакологической направленности соединений указанной химической группы.

Наиболее известным представителем ксантиновых производных является кофеин, оказывающий психостимулирующее действие, что приводит к усилению процессов возбуждения в коре головного мозга с последующим повышением умственной и физической работоспособности [3].



Кофеин
(1,3,7-Триметилксантин)

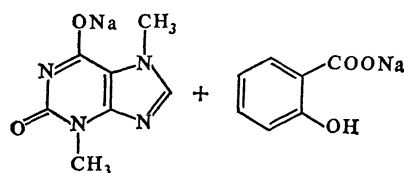
Кофеин стимулирует сосудодвигательный и дыхательный центры, в результате чего отмечается учащение и углубление дыхания, увеличение частоты сердечных сокращений и повышение артериального давления. К основным эффектам кофеина также относится снижение агрегации тромбоцитов, усиление диуреза и гликогенолиза с развитием гипергликемии [8].



Теобромин
(3,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион)

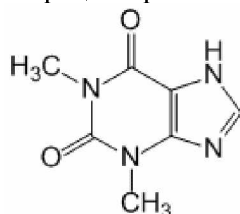
Достаточно изученным препаратом с бронхолитическим действием является теобромин. Данный препарат наряду с основным действием оказывает вазодилатирующий эффект, повышает возбудимость ЦНС, а также увеличивает частоту сердечных сокращений и повышает артериальное давление. Еще одно фармакологическое действие теобромина заключается в способности стабилизировать мембраны тучных клеток, в результате чего наблюдается снижение аллергической реакции [14].

Темисал оказывает выраженное мочегонное и сосудорасширяющее действие в основном на сосуды сердца и почек.



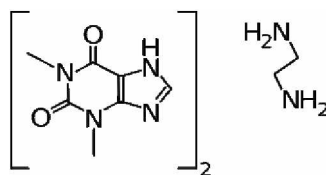
Темисал

Еще одним бронхолитическим средством ряда ксантинов является теофиллин. Эффект препарата развивается за счет блокады аденозиновых рецепторов и ингибирования фосфодиэстеразы.



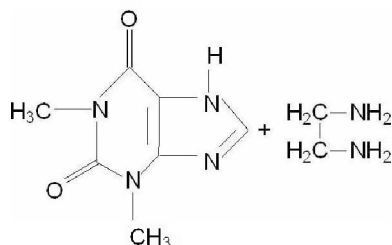
Теофиллин
(1,3-Диметилксантин)

Применение теофиллина усиливает вентиляцию легких в условиях гипокалиемии. Наряду с бронхолитической активностью препарат снижает давление в малом круге кровообращения и увеличивает почечный кровоток, оказывая умеренный диуретический эффект [6].



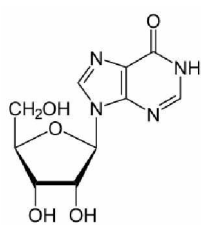
Аминофиллин
(3,7-Дигидро-1,3-диметил-1H-пурин-2,6-дион 1,2-этандиамина)

Производным ксантина является и аминофиллин, состоящий из теофиллина и этилендиамина в соотношении 8:2. Основным фармакологическим действием данного препарата является бронходилатация, обеспечиваемая прямым воздействием на гладкую мускулатуру бронхов и кровеносных сосудов легких. Механизм указанного действия заключается в подавлении активности фосфодиэстеразы, что способствует повышению внутриклеточной концентрации цАМФ. Установлено, что аминофиллин обладает иммуностропным действием, которое заключается в увеличении числа и активности Т-супрессоров [11]. Данное производное ксантина способно оказывать влияние на свертывающую систему путем снижения агрегации тромбоцитов.



Эуфиллин
(1,3-Диметил-1H-пурин-2,6(3H, 7H)-Дион в смеси с этилендиамином)

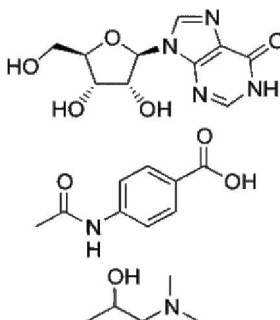
Бронхолитическое действие эуфиллина развивается за счет угнетения фосфодиэстеразы, в результате чего наблюдается накопление в тканях циклического аденозинмонофосфата, блокада аденозиновых рецепторов и снижение поступления Ca^{2+} через каналы клеточных мембран [15]. Вместе с бронхолитическим действием наблюдается увеличение мукоцилиарного клиренса, стимуляция сокращения диафрагмы. Также отмечается стимулирование дыхательного центра и повышение его чувствительности к углекислому газу, что сопровождается снижением тяжести и частоты эпизодов апноэ.



Инозин

(1,9-Дигидро-9-бета-D-рибофуранозил-6H-пурин-6-он)

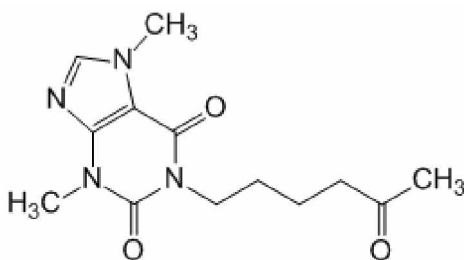
Производное ксантина инозин относится к группе метаболических препаратов, оказывает антигипоксическое и антиаритмическое действие, за счет повышения энергетического баланса миокарда и улучшения коронарного кровообращения [12]. Инозин активирует метаболизм пировиноградной кислоты, что и обеспечивает нормализацию тканевого дыхания. Наряду с вышеупомянутым инозин снижает агрегацию тромбоцитов и активирует регенерацию.



Инозин пранобекс

(соединение инозина с 1-(диметиламино)-2-пропанол-4-(ацетиламино)бензоатом)

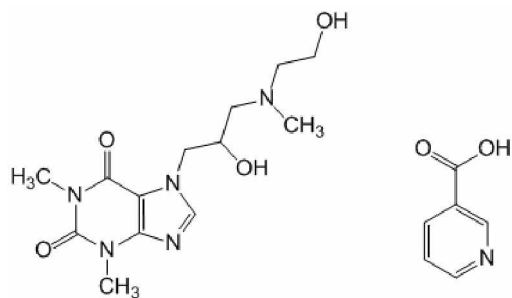
Инозин пранобекс - синтетическое производное ксантина представляющее собой комплекс инозина и NN-диметиламино-2-пропанола, оказывающее иммуностимулирующую активность и неспецифическое противовирусное действие. Иммуотропное действие данного препарата заключается в восстановлении функциональной активности лимфоцитов и стимуляции экспрессии мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов. Отмечено также, что инозин пранобекс стимулирует активность Т-лимфоцитов, что приводит к повышению продукции IgG, INT-γ, IL-1 и IL-2 и снижению IL-4 и IL-10 [10]. Установлена противовирусная активность препарата, механизм которой связан с ингибированием вирусной РНК.



Пентоксифиллин

(3,7-Дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1H-пурин-2,6-дион)

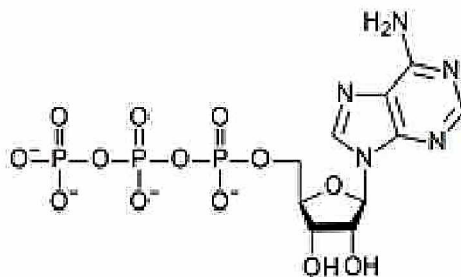
Применение производного ксантина пентоксифиллина способствует улучшению микроциркуляции, уменьшению вязкости крови, а также вызывает дезагрегацию тромбоцитов, повышает эластичность эритроцитов и увеличивает концентрацию кислорода в тканях [9]. К эффектам данного препарата относятся и то, что расширяя коронарные артерии и сосуды легких, увеличивает доставку кислорода к миокарду и улучшает оксигенацию крови [9].



Ксантинола никотинат

(3,7-Дигидро-7-[2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)метиламино]пропил]-1,3-ди метил-1H-пурин-2,6-дион с никотиновой кислотой)

Основным фармакологическим эффектом ксантинола никотината является вазодилатирующее действие за счет ингибирования фосфодиэстеразы и увеличения уровня цАМФ в клетке, а также никотинадениндинуклеотида. Показано, что данный препарат улучшает микроциркуляцию путем снижения агрегации тромбоцитов и уменьшения вязкости крови [13]. Длительное применение ксантинола способствует задержке развития атеросклероза за счет снижения уровня холестерина и атерогенных липидов.

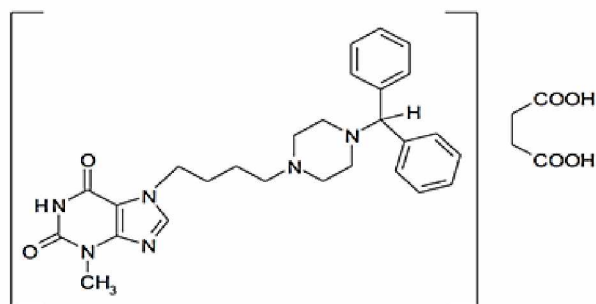


Кислота аденозинтрифосфорная

(трифосфорный эфир 9-β-D-рибофуранозиды)

Основными фармакологическими эффектами АТФ являются метаболический, антиаритмический, а также улучшение мозгового и коронарного кровообращения. Данное соединение синтезируется в организме в процессе окислительных реакций и гликолитического расщепления углеводов. Действие АТФ развивается за счет того, что он являясь медиатором в аденозиновых структурах, принимает участие в передаче нервного импульса в вегетативных волокнах и ганглиях [5].

Производные ксантина оказывают и противоаллергическое действие. Таким препаратом является теоритин, оказывающий выраженную противоаллергическую активность за счет длительной и избирательной блокады H₁-гистаминовых рецепторов.



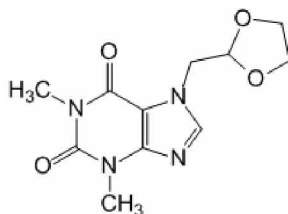
Теоритин

(3-метил-7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил] ксантина сукцинат)

Прием данного препарата способствует развитию выраженного противоэкс-

судативного эффекта. Теоритин не оказывает седативное действие, так как обладает слабой м-холиноблокирующей и антисеротониновой активностью [4].

Производные ксантина применяются и в качестве противоастматических средств.



Доксофиллин

(7-(1,3-Диоксолан-2-илметил)-3,7-дигидро-1,3-диметил-1H-пурин-2,6-дион

Применение доксофиллина вызывает бронходилатацию, оказывая влияние только на гладкие мышцы легочных сосудов и бронхов, что сопряжено с ингибированием фосфодиэстеразы, в результате чего наблюдается накопление в клетках цАМФ и торможение соединения миозина с актином, что способствует устранению бронхоспазма. Такими же свойствами обладают проксифиллин, этамифиллин и др.

В настоящее время продолжают поиск и детальные исследования фармакологической активности новых производных ксантина. Установлено, что новое соединений с общей формулой 8-замещенных 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3) ксантинов оказывает выраженное антиагрегантное и дезагрегационное действие, а эти же производные ксантина, содержащие тиетановый цикл обеспечивают антидепрессивную активность [2]. Исследованиями показано, что тиетансодержащие ксантины могут применяться как корректоры системы гемостаза крови. Антиоксидантная активность установлена у солей 2-[(1-изо-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантин-8-ил)тио]-уксусной кислоты. Доказано, что соединение б,г-диоксипропил-3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантин обладает выраженным антиэкссудативным, анальгетическим и противовоспалительным действием. Производное 1,3-диметил-8-(2-гидроксипропил-1)тиоксантина обладает миотропной, спазмолитической и бронхолитической активностью [1]. Новое производное 1- и 7-[ω-(бензгидрил-4-пиперазинил-1)алкил]-3-алкилксантинов оказывает антигистаминное и антиаллергическое действие.

Таким образом, производные ксантина оказывают разностороннюю фармакологическую активность наряду с их безопасностью и применяются в лечении широкого круга заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Принимая во внимание результаты научных исследований в области синтеза новых соединений, производные ксантина могут быть использованы в качестве основы для создания эффективных лекарственных препаратов с различной фармакологической направленностью действия.

Список источников

1. Давлятова Г.Г., Валеева Л.А. Экспериментальное изучение психотропной активности новых производных ксантина // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8. № 3. С. 93–96
2. Иванова Р.Ю., Калайнов Г.Д., Иванов Э.И. Синтез и свойства некоторых производных ксантина // Научный взгляд в будущее. 2020. Т. 1. № 16. С. 53–59. doi.org/10.30888/2415-7538.2020-16-01-036.
3. Власенко Н.А., Важничая Е.М. К вопросу о действии кофеина на вегетативную регуляцию системы кровообращения // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 4, Т. 1 (153). С. 75–78. doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-75-78
4. Северина Т.Г. Влияние кофеин-бензоата натрия на активность лизосомных ферментов печени и устойчивость крыс к острой иммерсионной гипотермии // Военная медицина. 2009. № 2(11). С. 110–114.
5. Ivanchenko D.G. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. V. 8-benzylidenhydrazino-1-p-methylbenzyltheobromines // Запорожский медицинский журнал. 2015. №. 5 (92). С. 89-92. doi.org/10.14739/2310-1210.2015.5.53768
6. Давлетьярова А.В., Халиуллин Ф.А., Галимова Р.А., Назипов Н.М. Синтез и биологическая активность производных 1,3-диметил-8-(2-гидроксипропил-1) тиоксантина // Медицинский вестник Башкортостана. 2007. № 2 (6). С. 66–69.
7. Халиуллин Ф.А., Тимирханова Г.А., Пестрикова А.Г., Уразбаев М.А., Самородова А.И. Тиетансодержащие ксантины как возможные корректоры системы гемостаза крови // In Всероссийский Съезд Фармацевтических Работников. 2014. С. 291.
8. Samorodov A., Kamilov F., Timirkhanova G. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt // FASEB J. 2014. № 28. P. 1054-1055. doi.org/10.1096/fasebj.28.1_supplement.1054.5

9. Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Никитина И.Л. Синтез и антидепрессивная активность 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл // *Химико-фармацевтический журнал*. 2019. Т. 53. № 11. С. 21–24. doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-11-21-24
10. Халиуллин Ф.А., Маматов Ж.К., Тимирханова Г.А. Синтез, антиагрегационная и антиоксидантная активность солей 2-[(1-изо-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин-8-ил)тио]-уксусной кислоты // *Химико-фармацевтический журнал*. 2020. Т. 54. № 9. С. 9–14. doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-9-9-14
11. Тимченко Т.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А. Общая характеристика, применение в медицине, методы качественного и количественного анализа пентоксифиллина // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 1–2. С. 239.
12. Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А., Наumenко Л.В., Кузнецова В.А. Синтез и антиагрегантная активность 8-замещенных 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3) ксантинов // *Химико-фармацевтический журнал*. 2014. № 47(3). С. 27–29.
13. Гущин И.С., Крышень К.Л., Бондаренко А.Б. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин) // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 20–31.
14. Бакуменко М.Г. Влияние 7, 8-дизамещенных-3-метилксантинов на висцеральную стимуляцию и течение флогогенной воспалительной реакции // *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 59–66.
15. Амадова Н.Ж., Маматов Ж.К., Самородов А., Тимирханова Г.А., Халиуллин Ф.А. Тиетаносодержащие 1-бутилзамещенные ксантины: синтез и биологическая активность // *In Новые направления в химии гетероциклических соединений*. 2018. 482 с.

References

1. Davlyatova G. G., Valeeva L. A. Experimental study of the psychotropic activity of new xanthine derivatives. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2013; 8(3): 93–96. (In Russ.).
2. Ivanova R. Yu., Kalayanov G. D., Ivanov E. I. Synthesis and properties of some xanthine derivatives. *Nauchnyy vzglyad v budushchee = A scientific look into the future*. 2020; 1(16): 53–59. doi.org/10.30888/2415-7538.2020-16-01-036 (In Russ.).
3. Vlasenko N. A., Strutting E. M. To the question of the effect of caffeine on the autonomic regulation of the circulatory system. *Visnik problem biologii i meditsini = Bulletin of problems of biology and medicine*. 2019; 1(153): 75–78. doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-75-78 (In Russ.).
4. Severina T. G. Effect of caffeine-sodium benzoate on the activity of lysosomal liver enzymes and the resistance of rats to acute immersion hypothermia. *Voennaya meditsina = Military medicine*. 2009; 2(11): 110–114. (In Russ.).
5. Ivanchenko D. G. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. V. 8-benzylidenhydrazino-1-p-methylbenzyltheobromines. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal = Zaporozhye medical journal*. 2015; 5(92): 89–92. doi.org/10.14739/2310-1210.2015.5.53768. (In Russ.).
6. Davletyarova A. V., Khaliullin F. A., Galimova R. A., Nazipov N. M. Synthesis and biological activity of 1,3-dimethyl-8-(2-hydroxypropyl-1) thioxanthine derivatives. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2007; 2(6): 66–69. (In Russ.).
7. Khaliullin F. A., Timirkhanova G. A., Pestrikova A. G., Urazbayev M. A., Samorodova A. I. Thietane-containing xanthines as possible correctors of the blood hemostasis system. *Vserossiyskiy S"ezd Farmatsevticheskikh Rabotnikov = All-Russian Congress of Pharmaceutical Workers*. 2014. 291 p. (In Russ.).
8. Samorodov A. Samorodov A., Kamilov F., Timirkhanova G. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt. *Faseb J*. 2014; (28): 1054–1055. doi.org/10.1096/fasebj.28.1_supplement.1054.5
9. Shabalina Yu.V., Khaliullin F.A., Nikitina I.L. Synthesis and antidepressant activity of 8-amino-substituted 1-butyl-3-methylxanthines containing thietane ring. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019; 53(11): 21–24. doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-11-21-24 (In Russ.).
10. Khaliullin F.A., Mamatov Zh.K., Timirkhanova G.A. Synthesis, antiaggregatory and antioxidant activity of salts of 2 - [(1-iso-butyl-3-methyl-7- (thietanyl-3) xanthin-8-yl) thio] -acetic acid. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020; 54(9): 9–14. doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-9-9-14 (In Russ.).
11. Timchenko T.V., Shcherbakova L.I., Kompantsev V.A. General characteristics, application in medicine, methods of qualitative and quantitative analysis of pentoxifylline. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2015; (1-2): 239. (In Russ.).
12. Shabalina Yu.V., Khaliullin F.A., Spasov A.A., Naumenko L.V., Kuznetsova V.A. Synthesis and antiplatelet activity of 8-substituted 1-alkyl-3-methyl-7- (1-oxothietanyl-3) xanthines. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014; 47(3): 27–29. (In Russ.).
13. Gushchin I.S., Kryshen K.L., Bondarenko A.B. Anti-inflammatory activity of antiallergic drug 7- [4- (4-benzhydrylpiperazinyl-1) butyl] -3-methylxanthine succinate (teoritin). *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal*. 2021; 18 (2): 20–31. (In Russ.).
14. Bakumenko M. G. Effect of 7, 8-disubstituted-3-methylxanthines on visceral stimulation and the course of the phlogogenic inflammatory response. *Український біофармацевтичний журнал = Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2013; (4): 59–66. (In Russ.).

15. Amatova N.Zh., Mamatov J.K., Samorodov A., Timirkhanova G.A., Khaliullin F.A. Tietane-containing 1-butyl-substituted xanthines: synthesis and biological activity. *Novye napravleniya v khimii geterotsiklicheskih soedineniy* = New directions in the chemistry of heterocyclic compounds. 2018: 482. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Г.Н. Умарова, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Information about the authors

A.A. Tsybizova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

G. N. Umarova, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia*

* Статья поступила в редакцию 23.10.2021; принято к публикации 08.11.2021.
The article was received 23.10.2021; accepted for publication 08.11.2021.