



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53016 (13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) МОДУЛЯТОР ПУРИНЕРГІЧНИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

(21) 2002010799  
(22) 31 01 2002  
(24) 15 01 2003  
(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р.  
(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас  
Миколайович, Козловський Вадим Олексійович,

2

Бандурка Наталя Миколаївна, Кутняк Віктор Пав-  
лович, Осядла Емilia Станіславівна  
(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ МІ ПИРОГОВА  
(57) Застосування рибоксину (інозину) за хімічною  
формулою 9-β-D-рибофуранозилпноксантин як  
модулятора пуринергічних рецепторів

Винахід відноситься до медицини, зокрема до фармакології, і стосується антиангінальних та антиаритмічних препаратів

В 70-х роках експериментально встановлено наявність пуринергічних (аденозинових) рецепторів, а також визначені механізми реалізації їх фізіологічної активності. Аденозин та його сполуки в наномольних концентраціях зменшують частоту і силу серцевих скорочень. Кардіодепресивний та антиаритмічний ефекти аденозину активно пригнічуються метилксантинами (теофіліном, кофеїном) і підсилюються діпіридамолом. Встановлено, що негативний інотропний та хронотропний ефекти аденозинових агоністів опосередковані P<sub>1</sub>-рецепторами, агоністами яких є аденозин, а також АМФ і АДФ. Агоністом P<sub>2</sub>-рецепторів є аденозинтрифосфат (АТФ), а їх антагоністами - хінідин та імідазолінові сполуки типу фентоламіну в високих концентраціях. Доведена наявність пуринергічних рецепторів в коронарних судинах серця, які опосередковують судинно-дипатуючий ефект.

Протягом тривалого часу вважали, що АТФ, який утворюється в мітохондріях внаслідок окислювального фосфорилування, є тільки основним джерелом інтрацелюлярної енергії. Лише новітні дослідження засвідчили, що його екстрацелюлярні фракції надзвичайно активно приймають участь у фізіологічних регуляторних процесах. Стало відомо, що при деяких фізіологічних та патологічних реакціях пуринові сполуки (переважно аденозин та АТФ) проникають через сарколему в міжклітинну рідину, де набувають нову для них регуляторну властивість, тобто вони стають агоністами пуринергічних рецепторів. Дослідження фізіологічної

ролі екстрацелюлярного пула АТФ, а також екзогенних пуринових сполук (аденокора та натрієвої солі АТФ), показали, що вони активно знижують артеріальний тиск, проявляють антиадренергічні, антиаритмічні та анальгетичні властивості. Апробація їх в клінічних умовах засвідчила, що керована птононія при внутрішньовенозній краплинній інфузії АТФ має деякі переваги над нітропрусидом натрію, оскільки не підвищує концентрацію катехоламінів в крові.

Частина аденозину поступає в капіляри і під впливом адено-зіндезамінази деградує до інозину, який потім перетворюється в пноксантин. Процес синтезу аденозинових нуклеотидів заключається в послідовній утилізації інозину і пноксантину, які в клітинах знову перетворюються в АТФ з використанням метаболічної енергії, тобто інозин (рибоксин), як активний нуклеозид, може проникати в клітини, підвищуючи енергетичний баланс міокарду.

Таким чином, аденозінні нуклеотиди є фізіологічними регуляторами коронарного кровотоку, проявляють виражені антиаритмічні, антиадренергічні, протипноксичні та антигіпертензивні властивості. Але їх фармакологічні ефекти настільки короткочасні, що внутрішньовенозне введення аденокору або АТФ спричинює атріо-вентрикулярну блокаду лише на 4-7 с, а при керованій птононії з застосуванням розчину АТФ артеріальний тиск зразу підвищується після припинення внутрішньовенної інфузії.

Відомо, що фармакологічний препарат діпіридамоп підсилює антиангінальні властивості аденозину (М. Д. Машковський «Лекарственные средства»

(19) UA (11) 53016 (13) A

Пособие для врачей В 2-х томах Издание 14-е М «Новая волна» - 2001 - Т1 - С 469), оскільки діпіридамоп є інгібитором аденозиндезамінази, яка здійснює деградацію аденозину до інозину та флюксантинів. Накопичення аденозину спричиняє коронаророзширюючий ефект шляхом часткової блокади внутріклітинного транспорту іонів  $Ca^{2+}$ . Недоліком діпіридамолу є те, що він проявляє антиангінальну ефективність тільки при початкових формах ішемічної хвороби серця. Його застосування у хворих з вираженою коронарною недостатністю значно підсилює біль в ділянці серця, що пов'язують з виникненням «синдрому обкрадання» ішемізованих ділянок міокарду. Крім того, діпіридамоп не володіє антиаритмічними властивостями.

В основу винаходу «Модулятор пуринергічних рецепторів рибоксин» поставлена задача винайти фармакологічний засіб, який на відміну від аденокору та АТФ довготривало активує пуринергічні рецептори серця та судин, тобто знайти натуральний субстрат енергетичного обміну, що пролонгує дію агоністів пуринергічних рецепторів з широким спектром позитивних властивостей.

Це досягається тим, що в якості модулятора пуринергічних рецепторів серця та судин застосовується рибоксин, який при комбінованому призначенні з агоністами цих рецепторів (аденокором, АТФ, АТФ-ЛОНГ), згідно з винаходом, підвищує їх активність та продовжує термін дії до 4 - 8 годин.

Для цього проведені експериментальні дослідження рибоксину на 40 лабораторних щурах, які були розділені на 4 групи по 10 тварин в кожній. Щурам 1-ї групи рибоксин вводили внутрішньовенно в дозах, які в 2 - 4 рази перевищують загальноприйнятні терапевтичні дози для людей (10 - 20 мг/кг). Встановлено, що рибоксин в таких дозах спричиняє короточасну (на 1 - 2с) атриовентрикулярну блокаду серця, що засвідчує його спорідненість до білкових структур пуринергічних рецепторів, чутливих до аденозину та АТФ. Щурам 2-ї групи (контрольної) болюсно в вену вводили розчин АТФ в дозі 1 мг/кг. У всіх 10 щурів була зареєстрована атрио-вентрикулярна блокада, яка продовжувалась 5 - 8с. Щурам 3-ї групи після інфузії АТФ в таких же дозах внутрішньовенно вводили 2% розчин рибоксину в дозі 5 мг/кг. У всіх тварин 3-ї групи тривалість атриовентрикулярних блоkad збільшилась в 4 - 5 разів в порівнянні з щурами, яким вводився тільки АТФ. Щурам 4-ї групи (10

тварин) внутрішньовенно вводили 2,4% розчин еуфіліну в дозі 100 - 150 мг/кг до появи одиноких шлуночкових парасистолічних комплексів. Через 3 - 4хв на фоні стабільної шлуночкової аритмії серця внутрішньовенно вводили 2% розчин рибоксину в дозі 5 мг/кг. У всіх щурів 4-ї групи зареєстровані аритмогенні ефекти еуфіліну (шлуночкова пароксизмальна тахікардія, «пірует»-тахікардія, збільшення кількості парасистолічних комплексів в 3 - 5 разів). Результати експериментів засвідчили, що рибоксин проявляє фізіологічну спорідненість до морфологічних структур пуринергічних рецепторів серця, яка проявляється підвищенням активності як агоністів (аденозину, АТФ), так і антагоністів пуринергічних рецепторів (метилксантинів).

Крім того, рибоксин підвищує активність ферментів циклу Кребса, стимулює синтез нуклеотидів, проявляє позитивний вплив на процеси обміну речовин в міокарді. Але модулюючий вплив рибоксину на пуринергічні рецептори досліджувався нами вперше.

Рибоксин, як модулятор пуринергічних рецепторів, застосовується спідуючим чином: експериментальній тварині під нембуталовим наркозом (35 мг/кг) реєструють ЕКГ, після чого послідовно парентерально (внутрішньовенно, в черевну порожнину) вводять 0,1% розчин АТФ та 2% розчин рибоксину в дозах в залежності від ваги тварини. ЕКГ реєструють безперервно до відновлення правильного синусового ритму.

Приклад. Щуру вагою 200г у черевну порожнину ввели розчин нембуталу 3 появою поверхневого наркозу тварину зафіксували та зареєстрували ЕКГ в 2-му відведенні від кінцівок, після чого в вену стегна ввели 0,2 мл 0,1% розчину натрієвої солі АТФ. Через 5 с на ЕКГ зареєстрували повну атриовентрикулярну блокаду, яка продовжувалась 6с. Після відновлення синусового ритму у вену ввели 0,3 мл 2% розчину рибоксину, безперервно реєструючи ЕКГ. Синусовий ритм відновився лише через 25с, що свідчить про те, що тривалість атриовентрикулярної блокади збільшилась на 416%. Результати дослідження підтвердили, що рибоксин є модулятором пуринергічних рецепторів серця.

Таким чином, в експериментах на тваринах встановлено, що рибоксин, як модулятор пуринергічних рецепторів, посилює активність та продовжує термін дії агоністів цих рецепторів. Рибоксин в якості модулятора пуринергічних рецепторів серця рекомендується для клінічних досліджень.