

УДК 619: 615.015.4:636.92

В.А. Туманов
доктор медичних наук, професор,
С.А. Олійник
доктор біологічних наук, доцент;
Н.О. Горчакова
доктор медичних наук, професор,
медичний інститут Української асоціації народної медицини
В.М. Войціцький
доктор біологічних наук, професор,
Київський національний університет ім. Т. Шевченка

ВПЛИВ УФІБРАТУ НА ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН МІОКАРДУ ТА ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

При спричиненій 3-місячним введенням холестерину (0,5 г/кг перорально) експериментальній гіперліпідемії у кролів спостерігається зниження вмісту NAD^+ та АТФ в тканинах міокарду та печінки. Щоденне введення уфібрату (164 мг/кг перорально) на 3-му місяці експерименту значно знижує зазначені порушення енергетичного обміну.

Вступ

В останнє десятиріччя спостерігається неухильне збільшення частоти ішемічної хвороби серця (ІХС) і одного з її ускладнень - серцевої недостатності (СН) серед осіб молодого віку, що зумовлено раннім атеросклеротичним ураженням коронарних судин [7]. Як відомо, збільшення ступеня вираженості коронарної недостатності супроводжується зростанням порушень процесів енергетичного забезпечення серця на етапах синтезу, транспорту і утилізації енергії АТФ та прогресуванням клінічних ознак СН. З метою підвищення коронарного і міокардіального резерву, захисту та корекції механізмів енергозабезпечення серця доцільним є проведення не тільки фармакологічної корекції екстра- та інтракардіальних механізмів регуляції функції серця, але й призначення ефективних гіполіпідемічних засобів. Такі препарати, в комплексі з іншими медикаментозними засобами, повинні забезпечувати посилення позитивного впливу на перфузійну спроможність міокарда, активізувати механізми енергетичного забезпечення міокарда і при цьому не мати кардіодепресивного ефекту. Однак розмаїття гіполіпідемічних препаратів різних груп ще не повністю відповідає потребам практичної охорони здоров'я. Внаслідок наявності побічних ефектів пролонгована терапія багатьма гіполіпідемічними засобами з метою досягнення регресії атеросклеротичного процесу збільшує ступінь їх токсичного впливу на внутрішні органи, перш за все, серце та печінку [2]. В цьому зв'язку заслуговує на увагу проведення наукових досліджень з метою розробки та синтезу ефективних медикаментозних препаратів вітчизняного виробництва, в тому числі – гіполіпідемічних засобів. Новостворені препарати цієї групи, з одного боку, повинні мати мінімальний токсичний вплив на організм, а, з іншого боку, активно сприяти покращенню перфузійної спроможності міокарда та активації аеробних механізмів енергоутворення.

Метою нашого дослідження є встановлення впливу нового низькотоксичного гіполіпідемічного засобу уфібрату на основні механізми енергетичного обміну міокарда та печінки при експериментальній гіперліпідемії.

Умови та методика проведення досліджень

Експерименти були проведені на 28 кролях, які були розподілені на 3 експериментальні групи. Контрольну групу склали 8 кролів, дві експериментальні групи були рівнозначні, по 10 кролів в кожній. Гіперліпідемію в експериментальних групах було змодульовано за рахунок введення тваринам холестерину у вигляді 25% масляного розчину, який вводився перорально (через зонд).

В першій експериментальній групі тварини щоденно, протягом 3-х місяців, отримували холестерин з розрахунку 0,5 г на 1 кг маси тіла [1]. В другій групі знаходились тварини, яким щоденно на третьому місяці проведення експерименту, паралельно з масляним розчином холестерину, перорально вводили уфібрат. Тварини другої експериментальної групи отримували препарат в умовно-терапевтичній дозі (164 мг уфібрату на 1 кг маси тіла) [4]. Нашими попередніми дослідженнями [5] на даній експериментальній моделі гіперліпідемії показано високу гіполіпідемічну активність уфібрату.

В досліджуваних тканинах визначали вміст нікотинамідних коферментів флюориметрично [8], активність NAD-гідролази - ензиматичним методом [6]. Вміст компонентів аденілової системи визначали спектрофотометрично [9].

Отримані дані обробляли статистично з використанням критерію t Ст'юдента [3].

Результати експериментів та їх обговорення

Порівняння процесів, які відбуваються в міокарді та печінці кролів контрольної та першої експериментальної груп дозволили виявити, що в умовах змодульованої гіперліпідемії в тканинах тварин спостерігаються однотипні ознаки депресії в процесах енергоутворення. Такими змінами виявились: зменшення вмісту NAD^+ , а також – падіння вмісту аденілових нуклеотидів, переважно за рахунок АТР (табл. 1, 2).

При цьому в міокарді (табл.1) спостерігається зменшення вмісту NAD^+ на 17,3%, яке, в свою чергу, на 17,6% знижує коефіцієнт $NAD^+/NADH$. Падіння в міокарді вмісту аденілових нуклеотидів (на 26,2%), забезпечується, в основному, зменшенням кількості АТР, яке складало 35,4%. Внаслідок цього відношення $АТР/(АТР+АДР+АМР)$ знижується на 13,0%.

В тканинах печінки порушення енергетичного обміну носять ще більш виражений характер (табл.2). Це проявляється в більшому (у порівнянні з міокардом) зниженні вмісту NAD^+ (на 31,2%), а також – у зниженні на 24,1% вмісту NADH і підвищенні активності NAD-гідроксилази (+16,5%). В тканині печінки кролів першої групи, подібно до тканини міокарду, зафіксовано падіння вмісту АТР (на 36,5%). Це викликає зміни в загальній кількості аденілових нуклеотидів, яка зменшується на 24,6% і призводить до зниження на 15,7% відношення $АТР/(АТР+АДР+АМР)$.

Таблиця 1

Вплив уфібрату на основні показники енергетичного обміну міокарду кролів при експериментальній гіперліпідемії

Показники	Контрольна група	Експериментальні групи	
		1 група (холестерин)	2 група (холестерин + уфібрат)
NAD^+ , мкг/г тканини	266,0±12,5	220,0±7,1*	275,2±11,4**
NADH, мкг/г тканини	173,4±15,3	174,0±7,5	173,8±13,0
$NAD^+ + NADH$, мкг/г тканини	439,4±21,5	394,0±13,0*	449,0±24,9
$NAD^+/NADH$	1,53±0,09	1,26±0,06*	1,58±0,10**
NAD-гідролаза, мкг $NAD^+/г$ тканини	2225,7±52,3	2314,9±93,7	2155,1±90,2
АТР, мкмоль/г тканини	2,80±0,09	1,81±0,11*	2,67±0,04**
АДР, мкмоль/г тканини	1,56±0,06	1,33±0,09*	1,50±0,08**
АМР, мкмоль/г тканини	0,84±0,05	0,70±0,06*	0,89±0,04**
$АТР+АДР+АМР$, мкмоль/г тканини	5,20±0,12	3,84±0,11*	5,06±0,16**
$АТР/(АТР+АДР+АМР)$	0,54±0,04	0,47±0,02*	0,53±0,01**

* - $p < 0,05$ по відношенню до контрольної групи; ** - $p < 0,05$ по відношенню до 1-ої основної групи.

Ведення кролям другої групи уфібрату в умовно-терапевтичній дозі дозволило значно зменшити інтенсивність негативних процесів, викликаних експериментально-змодульованою гіперліпідемією. Застосування препарату на третьому місяці експерименту призвело до повної нормалізації енергетичного обміну в міокарді та часткової – в печінці (табл.1,2).

Аналіз показників, які характеризували процеси енергоутворення у тварин в другій експериментальній групі дозволяє стверджувати, що введення уфібрату сприяє:

- поверненню рівня NAD^+ в міокарді до попередніх значень та його значного підвищення в печінці (рівень NAD^+ в печінці відрізняється від показників контролю на 15 %);
- зменшенню активності NAD-гідроксилази в печінці (відрізняється від контролю на 8%);
- значному підвищенню вмісту АТР в міокарді та печінці тварин. В результаті нормалізації вміст АТР в міокарді тільки на 4,6 % відрізняється від контролю, а в печінці – на 19%. Незважаючи на різницю вмісту АТР при використанні уфібрату, такий важливий показник

як співвідношення АТР/(АТР+АДР+АМР) і в міокарді, і в печінці повертається до тих значень, які були характерні для тварин контрольної групи.

Таблиця 2

Вплив уфібрату на основні показники енергетичного обміну печінки кролів при експериментальній гіперліпідемії.

Показники	Контрольна Група	Експериментальні групи	
		1 група (холестерин)	2 група (холестерин + уфібрат)
NAD ⁺ , мкг/г тканини	428,3±21,0	294,6±7,1*	360,6±26,5**
NADH, мкг/г тканини	330,5±38,6	250,8±20,7*	301,3±24,7**
NAD ⁺ +NADH, мкг/г тканини	758,8±42,0	545,4±29,0*	661,9±51,6**
NAD ⁺ /NADH	1,30±0,20	1,17±0,06	1,20±0,06
NAD-гідролаза, мкг NAD ⁺ /г тканини	2384,8±120,7	2778,7±78,7*	2592,6±121,1
АТР, мкмоль/г тканини	2,71±0,14	1,72±0,08*	2,19±0,17**
АДР, мкмоль/г тканини	2,05±0,13	1,61±0,07*	1,65±0,09
АМР, мкмоль/г тканини	0,53±0,09	0,66±0,09	0,58±0,07
АТР+АДР+АМР, мкмоль/г тканини	5,29±0,23	3,99±0,11*	4,42±0,11**
АТР/(АТР+АДР+АМР)	0,51±0,01	0,43±0,02*	0,50±0,02**

*- p<0,05 по відношенню до контрольної групи; **- p<0,05 по відношенню до I-ої основної групи.

Отримані дані дозволяють припустити, що в механізмі дії уфібрату важливою ланкою є нормалізуючий вплив на показники енергетичного обміну.

Висновки

1. В умовах експериментальної гіперліпідемії відзначено суттєві порушення енергетичного обміну в тканинах міокарду та печінки кролів, які виражаються, передусім, в зниженні вмісту NAD⁺ та АТР.
2. Призначення уфібрату при експериментально-змодульованій гіперліпідемії позитивно впливає на основні механізми енергетичного забезпечення серця та печінки, що виражається в підвищенні в них вмісту NAD⁺ та АТР.

Література:

1. Методические рекомендации по изучению гиполлипидемических и противоиатеросклеротических средств / Горчакова Н.А., Малая Л.Т., Бобров В.А. и др. - К.: Фармакологический комитет МЗ Украины, 1996. - 28 с.
2. Дністрянський В.С. Вплив ентеросорбенту силарду на ефективність та безпечність лікування симвастатином, нікотиною кислотою та аміадароном у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - К., 1999. - 20 с.
3. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. - М.: Медицина, 1990. - 224 с.
4. Клініко-експериментальне дослідження гіполіпідемічної активності уфібрату / Оринчак М.А., Олійник С.А., Туманов В.А. та ін // Вісн. пробл. біолог. і мед. - 1998. - Вип. 24. - С. 46-51.
5. Експериментально-клінічне обґрунтування ефективності уфібрату при гіперліпопротеїнемії / Сахарчук І., Дудка П., Олійник С. та ін. // Галицький лікарський вісник. - 1999. - Т. 6. - С. 67-69.
6. Телепнева В.И., Исаева И.В. Ферментативное превращение НАД в клеточных фракциях скелетных мышц в норме и при денервации // Вопр. мед. химии. - 1967. - Т. 13. - С. 242-247.
7. Braunwald E., Grossman W. Clinical aspects of heart failure // Braunwald E. (ed.). Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th edition. - Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1992. - 382 p.
8. Huff J., Perlzweig W. The fluorescent condensation product of N-methylnicotinamide and acetone // J. Biol. Chem. - 1949. - Vol. 167, № 1. - P. 157-167.
9. Sato T.R., Thomson J., Dauforth W. Electrochromatographic separation of Inorganic Phosphate, Adenosine Diphosphate, Adenosine Monophosphate and Adenosine Triphosphate // Anal. Biochem. - 1963. - № 5. - P. 542-547.