

ПОХІДНІ КРАУН-ЕФІРІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА БІОЕНЕРГЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ В МІОКАРДІ

Метою даного дослідження було вивчити вплив на біоенергетичні процеси в міокарді нових похідних класу краун-ефірів порівняно з відомими еталонними кардіотоніками. Завдання роботи: дослідити метаболічні порушення – обміну нікотинамідних коферментів та макроергічних сполук – аденілових нуклеотидів, креатинфосфату та ферментів їх метаболізму в тканині міокарда за умов токсичної антрациклінової кардіоміопатії (ТАК); вивчити вплив на біоенергетичні процеси в міокарді тварин із ТАК нової фізіологічно активної сполуки (ФАС) метаболічної дії, зокрема похідного урацилу (карбіцилу) порівняно з кардіотоніками інших фармакологічних класів.

Експериментальні дослідження проведено на дорослих білих щурах лінії Вістар та кролях (віварій НМУ імені О. О. Богомольця). Експериментальну серцеву недостатність моделювали в дослідгах на щурах-самцях шляхом щотижневого внутрішньом'язового введення рубоміцину гідрохлориду (доза 5 мг/кг, 5 тижнів). Визначення вмісту в тканинах міокарда та печінки окиснених (НАД⁺, НАДФ⁺) та відновлених форм (НАДН, НАДФН) нікотинамідних коферментів проводили флуорометричним методом, активність НАД-гідролізуючих ферментів вимірювали за швидкістю гідролізу НАД⁺. Визначення вмісту аденілових нуклеотидів проводили електрофоретичним методом з подальшою спектрофотометрією при довжині хвилі 260 та 290 нм. Вміст креатинфосфату (КрФ) оцінювали як різницю між загальним і вільним креатином, який визначали при спектрофотометричному продовженні хвилі 525 нм, глікогену – за допомогою антронового реактиву, активність креатинфосфатокінази (КФК) – за утворенням вільного креатину при інкубації з КрФ.

Проведеними дослідженнями було встановлено, що введення щурам рубоміцину гідрохлориду призводить до суттєвого порушення реакцій біологічного окиснення та по-

стачання енергетичних субстратів у кардіоміоцитах, на що вказують негативні зміни в концентрації та катаболізмі нікотинамідних коферментів НАД⁺ і НАДФ⁺, різке зниження вмісту КрФ та глікогену (в 2,81 раза та 2,29 раза відповідно) та суттєве (на 75,3 %) зниження активності КФК. У щурів, яким на тлі рубоміцину гідрохлориду вводили карбіцил, у кардіоміоцитах підвищувався на 24,9 % вміст окиснених форм нікотинамідних коферментів. Як випливає із отриманих даних, система аденілових нуклеотидів теж зазнає менших зрушень у міокарді тварин, які отримували рубоміцин разом з карбіцилом. Було встановлено, що система аденілових нуклеотидів зазнає менших негативних порушень, і в умовах введення щурам, отруєним рубоміцином, метаболітного препарату карбіцилу вміст АТФ зростав на 21,5 %, потенціал фосфорилування збільшувався на 13,7 %, рівень АМФ, відповідно, зменшувався на 28 %, а вміст Р_{неорг.} наближався до величин у контрольній групі.

В результаті проведених наукових досліджень вивчено біохімічні механізми порушень біоенергетичних процесів у кардіоміоцитах за умов ТАК, що проявляються порушеннями окиснювальних процесів у мітохондріях, зменшенням вмісту в кардіоміоцитах резервів метаболічної енергії та макроергічних сполук – глікогену, креатинфосфату, АТФ та АДФ, являючи собою біохімічний субстрат порушення в умовах СН енергозабезпечення скорочувального актоміозинового апарату міофібрил. Вперше встановлено, що метаболічний кардіотонік краун-ефір карбіцил при введенні щурам з рубоміциновою кардіоміопатією значно нормалізує стан окисно-відновних процесів у міокарді, нормалізує ультраструктуру мітохондрій, зменшує вираження порушень енергетичного обміну в кардіоміоцитах, підвищує вміст окиснених форм коферментів НАД⁺ та НАДФ⁺, збільшує рівень АТФ, КрФ, глікогену.