

Профілактична дія карнітину при гострій гемічній гіпоксії

Показано, що профілактическое введение фармакопейного препарата карнитина (20 %-ный раствор карнитина хлорида) приводит к увеличению продолжительности жизни и снижению смертности животных при острой гемической гипоксии тяжелой степени.

Вступ

Карнітин (β -гідроксин- γ -триметилбутиробетайн) — низькомолекулярна органічна сполука, провідною функцією якої є транспорт жирних ацилів через внутрішню мітохондріальну мембрану в матрикс, де відбувається їх β -окислення [7]. Відомо, що введення карнітину (К) та його ацильних похідних є ефективним при різноманітних моделях ішемії міокарда [11, 13—15]. Механізми позитивної дії К при гіпоксичному стані міокарда остаточно не з'ясовано і пов'язуються з гальмуванням вільнорадикальних процесів на мітохондріальних мембранах, що спричиняються накопиченням вільних жирних кислот, довголанцюгових форм ацилкоферменту А й ацилкарнітину [13]. Деякі автори відзначають актопротекторні властивості К при гіпоксії, яка розвивається під час фізичного навантаження [1], підкреслюють його спроможність до поліпшення параметрів аеробного та анаеробного метаболізму за рахунок значного зниження енерговитрат серця [9]. Разом із тим, в інтегральній відповіді організму на гіпоксичний вплив найбільший внесок належить тканині серця [7]. Зокрема, при гемічній гіпоксії основним шляхом підтримання адекватного забезпечення тканин киснем є збільшення серцевого викиду [3]. Але під час розвитку гемічної гіпоксії важкого ступеня спостерігається повний зрив гемодинамічних механізмів компенсації [3], що, мабуть, пов'язано з глибоким порушенням метаболізму тканин, зокрема міокарда, яке відбувається вдруge. Виходячи з того, що гостра гемічна гіпоксія (ГГГ) — стан, який дуже погано піддається фармакологічній корекції [5], метою нашого дослідження було вивчення можливості застосування К при ГГГ важкого ступеня.

Методика

Досліди провадили на 50 щурах-самцях лінії Вістар масою 160-220 г без застосування наркозу. Всі тварини було розподілено на 3 групи. ГГГ важкого ступеня відтворювалась одноразовим підшкірним введенням 3 %-вого водного розчину нітриту натрію з розрахунку 7, 9 і 12 мг на 100 г маси тіла відповідно [3]. У кожній групі половина тварин одержувала фармакопейний препарат К (20 %-вий розчин карнітину хлориду). Препарат розводили в 10 разів ізотонічним розчином хлориду натрію і вводили внутрішньочеревино (20 мг/100 г) за годину до ін'єкції нітриту [14]. Тварини, що не одержували К, вважали контрольними. Розвиток ГГГ контролювали за клінічними ознаками. Як інтегральні показники антигіпоксичного ефекту препарату визначали тривалість періоду життя і смертність тварин дослідної і контрольної груп [4]. Результати обробляли статистично із застосуванням критерію t Ст'юдента [2].

Результати та їх обговорення

У перші 15—30 хв після введення нітриту у щурів спостерігалось виникнення і зростання типових клінічних ознак ГГГ, яка призвела до загибелі всіх контрольних тварин. Але в групі щурів, які одержали нітрит натрію 7 мг/100 г, введення К призвело до зниження смертності на 40 % (таблиця). Разом із цим, ведення К тваринам, що одержали 9 і 12 мг/100 г нітриту, призвело до вірогідного збільшення тривалості часу життя порівняно з контролем. Виходячи з даних літератури, можна припустити, що антигіпоксичний ефект К реалізується на кількох рівнях. Протонодонорні властивості К [17] сприяють безпосередній нейтралізації вільнорадикального окислення шляхом перенесення протонів на активні форми кисню, які відіграють важливу роль у процесах ішемічних і гіпоксичних пошкоджень [9, 12], знижують біодоступність основного субстрату перекисного окислення — ненасичених жирних кислот та їх похідних внаслідок прискорення їх утилізації в процесі β -окислення. Стабілізація плазменного і внутрішньоклітинного пулу вільних жирних кислот та регуляторна взаємодія з клітинним пулом коферменту А — важливі ефекти введення К [10, 14]. Поряд із цим відомо, що накопичення неестерифікованих жирних кислот є одним із механізмів пошкодження клітин міокарда при ішемії [12].

Таблиця. Тривалість періоду життя та відносна смертність щурів після введення нітриту натрію за умов профілактичного одержання карнітину (20 мг/100 г)

Умови досліду	Абсолютна тривалість періоду життя, хв				Відносна смертність, %	
	n	Контроль	Дослід	P	Контроль	Дослід
		M $\pm$ m	M $\pm$ m			
Введення NaNO ₂ , мг/100 г						
7	10	81,4 $\pm$ 8,64	98,0 $\pm$ 15,36	>0,05	100	60
9	7	45,4 $\pm$ 4,1	68,14 $\pm$ 5,6	<0,01	100	100
12	8	37,5 $\pm$ 2,3	51,63 $\pm$ 1,13	<0,001	100	100

Беручи до уваги характер впливу К на міокард, можна припустити існування механізму термінової адаптації серця до ГГГ, який пов'язаний з активацією мембранного транспорту в мітохондріях. Це співпадає з даними літератури про значне відновлення коронарного кровотоку [16], тиску в лівому шлуночку, концентрацій АТФ і креатинфосфату [15] під час реперфузії ішемічного серця за умов профілактичного застосування К. Позитивний ефект від введення К, мабуть, значною мірою пов'язаний із нормалізацією ендогенної карнітинової системи, функції якої при гіпоксичних станах організму потребують подальшого вивчення. Застосування К дозволяє, на наш погляд, збільшити вузький діапазон адаптаційних реакцій серця при ГГГ і продовжити тривалість періоду життя, необхідного для спонтанної деметгемоглобінізації.

Отже, профілактичне введення К призводить до зниження смертності за умов одержання 7 мг/100 г нітриту натрію і вірогідного збільшення тривалості періоду життя при введенні 9 мг/100 г і 12 мг/100 г нітриту натрію.

N.G.Sidoryak, D.V.Volgin

THE PROPHYLACTIC EFFECT OF CARNITINE DURING ACUTE HEMIC HYPOXIA

It is shown that preventive carnitine injection causes an increase in the length of the life and a decrease in the death-rate of Wistar rats with grave extent of acute hemic hypoxia.

Pedagogical Institute of Melitopol,
Ministry of Education of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Белай И.М., Стец В.Р.* Исследование антигипоксического действия средств, влияющих на липидный обмен, и их комбинации при истощающих физических нагрузках // Фармакол. коррекция гипоксич. состояний: Мат. II Всесоюз. конф. — Гродно; Б.и., 1991. — Ч. 2. — С. 255.
2. *Зайцев Г.Н.* Методика биометрических расчетов. — М.: Наука, 1973. — 256 с.
3. *Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии* / Под ред. М.М.Середенко. — К.: Наук. думка, 1987. — 200 с.
4. *Могильницкая А.В., Ан Фан.* Оценка и механизмы протекторного действия аргинина при гипоксии // Фармакол. коррекция гипоксич. состояний: Мат. II Всесоюз. конф. — Гродно; Б.и., 1991. — Ч. 2. — С. 162—163.
5. *Николаи С.Д.* Состояние энергетического обмена миокарда белых крыс при гемической гипоксии и гипербарической гипоксии в сочетании с сердечными гликозидами // Фармакол. коррекция гипоксич. состояний. — Ижевск: Б.и., 1988. — С. 90—91.
6. *Скулачев В.П.* Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии. Биохимия мембран / Под ред. А.А.Болдырева. Кн. 6. — М.: Высш. шк., 1989. — 271 с.
7. *Чукаев С.А., Белых А.Г., Гукасов В.М.* Перекисное окисление липидов тканей экспериментальных животных при действии нормобарической гипоксии // Теор., эксперим. и прикл. исслед. биол. системы. — М.: Изд-во Моск. мед. ин-та, 1991. — С. 125—128.
8. *Aina F., Ochoetta E., Perucca A et al.* Valutazione degli effetti della L-carnitina sulla performance aerobica nell'atleta ultraguarantenne // G. ital. cardiol. — 1991. — 21, suppl. 1. — P. 123.
9. *Allen D.G., Orohard C.H.* Myocardial contractile function during isohemia and hypoxia // Circulat. Res. — 1987. — 60, № 2. — P. 153—168.
10. *Bohles Y.J., Akcetin Z.* Ketogenic effects of low and high levels of carnitine during total parenteral nutrition in the rat // Amer. J. Clin. Nutr. — 1987. — 46, № 1. — P. 47—51.
11. *Bohles H.J., Noppeney Th., Akcetin Z. et al.* The effect of preoperative L-carnitine supplementation on myocardial metabolism during aorto-coronary bypass surgery // J. Kardiol. — 1987. — 76, suppl. № 5. — P. 14—18.
12. *Burton K.P.* Evidence of direct toxic effects of free radicals on the myocardium // Free Radic. Biol. and Med. — 1988. — 4, № 1. — P. 15—24.
13. *Carnitine metabolism. Role in acute ischemia and chronic myocardial disease* // J. Kardiol. — 1987. — 76, suppl. № 5. — P. 1—58.
14. *Hotta D., Yoshida Sh., Motoe M.* Effect of hyperlipidemia on the experimental myocardial ischemia and protective action of L-carnitine during ischemia forced by hyperlipidemia // Sapporo Med. J. — 1988. — 57, № 3. — P. 355—370.
15. *Leipala J.A., Bhatnagar R., Pineda E. et al.* Protection of the reperfused heart by L-propionylcarnitine // J. Appl. Physiol. — 1991. — 71, № 4. — P. 1518—1522.
16. *Sassen L.M.A., Bezstarosti K., Giessen W.J. van der et al.* L-propionylcarnitine increases postischemic blood flow but does not affect recovery of energy charge // Amer. J. Physiol. — 1991. — 261, № 1. Pt. 2. — P. H172—H180.
17. *Schonfeld P., Petzold D.* Relationship between the electrochemical proton gradient and respiration: pyruvate and 1-palmitoylcarnitine as hydrogen donors for rat heart mitochondria // Biomed. and diachim. Acta. — 1987. — 46, № 8/9. — S. 549—552.

Мелітопол. пед. ін-т
М-ва освіти України

Матеріал надійшов
до редакції 27.09.93