КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Разработка оригинального препарата метаболического характера для геронтологической практики (экспериментальные исследования)

А.Ю.Петров

Государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург
Научно-технологическая фармацевтическая фирма "Полисан", Санкт-Петербург, Россия

Активная старость нужна не только человеку, но и полезна обществу , позволяя полнее использовать опыт старших поколений, способствуя благоприятному нравственно-этическому климату в обществе.

Старение нервной системы представляет интерес для геронтологии, поскольку нервные клетки чувствительны к вредным влияниям и не способны к восстановлению. Старение нервной системы оказывается ведущим фактором в старении всего организма, проявляясь в морфофункциональных, психических изменениях, что отражается на умственной, физической работоспособности, памяти, эмоциях, сложных поведенческих реакциях.

Нерациональный образ жизни, вредные привычки, значительно ускоряют процесс старения, способствуя развитию ишемической болезни сердца и мозга, атеросклероза и его осложнений.

Одной из признанной теорий старения является свободнорадикальная, объясняющая не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов. С возрастом в тканях накапливаются активные формы кислорода (супероксид, H_2O_2, гидроксильный радикал, синглентный кислород), и в силу своей активности могут повреждать макромолекулы клеток (ДНК, белки, липиды), вызывая деградацию и старение организма.

В патогенезе острых нарушений ишемического типа важную роль играет гипоксия, при которой наблюдается снижение доставки кислорода к тканям до уровня недостаточного для поддержания метаболизма, функций и структуры клеток. Дефицит кислорода приводит к подавлению аэробного образования энергии в результате нарушения энергосинтезирующей функции митохондрий; в ответ на снижение концентрации кислорода происходит подавление активности НАДН$^+_2$-оксидазного пути окисления, приводящее к нарушению переноса электронов на участке НАДН$^+_2$-CoQ и сопряженного с ним процесса окислительного фосфорилирования. Другим фактором, имеющим значение в генезе гипоксии, является активация процессов перекисного

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c

окисления липидов и мембраноповреждающее действие свободных радикалов.

Атеросклероз – основной вид патологии, встречающейся в пожилом и старческом возрасте. Атеросклеротическое поражение сосудистой системы организма – ведущая причина смерти от инфарктов миокарда, ишемических инсультов и гангрены нижних конечностей, что делает актуальным поиск высокоэффективных способов лечения и профилактики атеросклероза.

Среди широкого спектра антиоксидантных и антигипоксических геропротекторных средств (α-токоферол, β-каротин, витамин С, селен, рутин и др.) хорошо проявила себя янтарная кислота – естественный метаболит цикла трикарбоновых кислот. При длительном скармливании янтарной кислоты самкам мышей линииС3Н/Sn максимальная продолжительность жизни мышей увеличивалась на 30,5% и в 2 раза снижалась частота развития спонтанных опухолей, а в 1,7 раза – их множественность.

Кроме активации окислительных процессов янтарная кислота способствует нормализации липидного обмена за счет устранения избытка ацетил-КоА, а также снижает уровень холестерина за чет влияния на активность основного фермента холестериногенеза .

На основе янтарной кислоты разработан оригинальный комплексный метаболический препарат - аданол. Доклиническое изучение показало полную его безопасность для экспериментальных животных. Это позволяет отнести препарат аданол к 5 классу - практически не токсичных лекарственных веществ, а состояние перенесших острую интоксикацию животных свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

Перспективность использования препарата аданол изучена при ишемическом и свободнорадикальном повреждении, с нарушением энергетического метаболизма, кардиомиоцитов крыс. Исследование проводилось с помощью экспериментальной модели и свободно радикального поражения кардиомиоцитов на первичной культуре неонатальных кардиомиоцитов крыс.Установлено отсутствие токсического эффекта аданола на культуру кардиомиоцитов, показано улучшение метаболической активности кардиомиоцитов при ишемии и свободно-радикальном окислении, позитивное влияние на синтез белка и ДНК в клетках, что обеспечивало увеличение жизнеспособности кардиомиоцитов. Интенсивность тканевого дыхания под воздействием аданола увеличивалась до 97 мкл O_2/100 мг/час против 56.0 при норме 105мкл O_2/100мг/час. Уровень молочной кислоты снижался до 17мг% против 44,0 при норме 15,0мг%.

Антисклеротическое действие аданола изучено на экспериментальной липедемии. Установлено, что препарат снижает уровень общих липидов до 5,3 г/л против 12,5 г/л; уровень холестерина до 2,5 против 5,7 ммоль/л, а уровень триглицеридов до 6,3 против 19,7 ммоль/л. Препарат по эффективности не

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c

уступает ципрофибрату. У экспериментальных животных с липолизом, вызванным введением адреналина в дозе 1,5 мг/кг аданол оказывал гиполипидемическое действие, уровень неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) составил 1,5, против 2,4 ммоль/л (норма 0,52 ммоль/л).

При атеросклерозе, вызванном диетой, перенасыщенной жирами у животных, получавших аданол, отмечена нормализация показателей липидного обмена, отсутствовали признаки ожирения, наличия атеросклеротических бляшек не выявлено. В группе животных, без лечения отмечено нарастание уровня общих липидов, холестерина, триглицеридов,-липопротеидов низкой плотности на фоне прироста коэффициента атерогенности. Вскрытие животных выявило атеросклеротические бляшки на сосудах с ксантомными клетками.

Возрастные изменения, в максимальной степени отражаются на процессах памяти , страдает память на недавние события и плохо фиксируются новые впечатления; а память на прошлое снижается лишь в глубокой старости. Изучена эффективность аданола с целью его влияния на формирование и воспроизведение памятного следа в условиях экспериментального нарушения памяти Введение животным аданола (150 мг/кг) - в течение 14 дней привело к запоминанию предъявленного раннее раздражителя и улучшению процессов обучения. Процент обученных животных ,по отношению к общему числу животных в группе, получавших аданол, составил 90%, а в группе животных, получавших пирацетам - 71.4%, а в контроле - 0. Также отмечено корригирующее действие аданола на мнестические процессы старых животных, что проявилось снижением активности показателей (латентный период, горизонтальная и вертикальная, исследовательская активности, общее число движений) кроме эмоционального статуса и количества мелких движений, свидетельствуя о затухании ориентировочно-исследовательской активности животных, связанной с запоминанием раннее предъявленной ситуации.

Таким образом, выявленная фармакологическая активность комплексного метаболического препарата аданол обнаружила выраженную геронтологическую направленность препарата, что позволило рекомендовать его для проведения клинических исследований по оценке эффективности препарата в геронтологической клинике.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c