

Metil-γ-butirotetains samazina acilkarnitīnu līmeni un aizkavē aterosklerozes attīstību

Reinis Vilšķērstis^{1,2}, Jānis Kūka², Marina Makrečka-Kūka^{1,2},
Kristīne Voļska², Edgars Liepiņš², Maija Dambrova^{1,2}

¹Rīgas Stradiņa universitāte,
Farmācijas fakultāte, Latvija

²Latvijas Organiskās sintēzes institūts,
Farmaceitiskās farmakoloģijas laboratorija

Ievads. L-karnitīna un tā taukskābju esteru, acilkarnitīnu, uzkrāšanās audos un plazmā ir saistīta ar otrā tipa cukura diabēta un aterosklerozes attīstību. Metil-γ-butirotetains (metil-GBB) ir jaunatklāts karnitīna biosintēzes un transporta inhibitors, kas samazina acilkarnitīnu daudzumu sirds audos un aizsargā miokardu no išēmijas-reperfūzijas radītajiem bojājumiem.

Darba mērķis. Mūsu pētījuma mērķis bija noskaidrot metil-GBB ievadīšanas ietekmi uz aterosklerozes attīstību un acilkarnitīnu daudzumu vaskulārajos audos.

Materiāls un metodes. Pētījumiem tika izmantotas 8 nedēļas vecas peļu mātītes, kas neekspresē apolipoproteīnu E (apoE^{-/-} peles). Pirms eksperimenta apoE^{-/-} peles tika sadalītas divās grupās. Abu grupu dzīvnieki četrus mēnešus saņēma barību ar paaugstinātu tauku saturu (21% tauki, 0,15% holesterīns). Kontroles grupa saņēma dzeramo ūdeni, bet otras grupas dzīvnieki saņēma 10 mg/kg metil-GBB kopā ar dzeramo ūdeni.

Pēc terapijas tika noteikts aterosklerotisko bojājumu daudzums aortā. Aterosklerotiskajās pangās tika novērtēts monocītu daudzums. Plazmas paraugos tika mērīts L-karnitīna un metil-GBB daudzums, paralēli tika raksturots plazmas lipīdu profils, kā arī tika kvantificēts TNFα daudzums asins plazmā. Metil-GBB ievadīšanas ietekme uz vaskulāro audu acilkarnitīnu daudzumu tika novērtēta CD-1 peļu aortas audos pēc divu nedēļu metil-GBB ievadīšanas.

Rezultāti. Metil-GBB ievadīšana jau pēc divām nedēļām samazināja acilkarnitīnu un karnitīna daudzumu aortas audos attiecīgi 17 un 10 reizes. ApoE^{-/-} pelēm, kas saņēma metil-GBB, aterosklerotisko bojājumu daudzums aortā bija par 36% mazāks nekā kontroles dzīvniekiem. Paralēli tika konstatēts, ka metil-GBB ievadīšana devā 10 mg/kg samazināja monocītu infiltrāciju aterosklerotiskajās pangās un pazemināja TNFα koncentrāciju plazmā par 59%.

Plazmas lipīdu analīze parādīja, ka metil-GBB ievadīšana samazināja triglicerīdu, augsta un zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna koncentrāciju asins plazmā. Metil-GBB terapija pazemināja L-karnitīna koncentrāciju asins plazmā.

Secinājumi. Jaunajam kardioprotektīvajam savienojumam, metil-GBB, piemīt izteikta anti-aterosklerotiska aktivitāte, kas varētu būt saistīta ar acilkarnitīnu samazinājumu vaskulārajos audos.