

В. М. САМВЕЛЯН, Л. А. ПОГОСЯН, Л. Г. МУТАФЯН,
Е. Г. ДЖАМПОЛАДЯН, А. М. ХАЧАТРЯН

ВЛИЯНИЕ МОНОЭТАНОЛАМИНА (КОЛАМИНА) НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА

Широкий спектр биологической активности моноэтанолamina определяется тем, что, подобно холину и серину, он является составной частью как животных, так и растительных ненасыщенных фосфатидов. Отмечалось, что коламин активно вмешивается в ферментативные процессы—задерживает окислительный распад тирамина в экстрактах печени [13], повышает количество восстановленного глутатиона путем стимуляции анаэробных процессов. Установлено, что коламин переходит в глицин, глутатион, аланин, аспарагин. По литературным данным [11], коламин через глицин и серин участвует в синтезе пуриновых оснований.

При изучении влияния коламина на сельскохозяйственных животных [4] установлено, что введение коламина вызывает повышение количества фосфора во фракции фосфолипидов: фосфор в печени, почках, сердце, мышцах повышается от дозы 60 мг/кг, а АТФ в сердце и печени—почти вдвое [6, 7].

Несмотря на то, что имелись единичные указания относительно положительного инотропного эффекта коламина в основном на изолированном сердце [3, 5, 15], однако четкий фармакологический анализ влияния коламина на сократительную функцию сердца и гемодинамику у нормальных животных и в особенности при различных патологических состояниях сердечной мышцы отсутствуют.

Материал и методика. Влияние коламина на изолированное по Штраубу сердце лягушки исследовалось в концентрации 1.10—10 — 1.10—2.

Способность коламина изменять сократительную силу миофибрилл изучали на глицеринизированных волокнах миокарда крыс по методике Сент-Дьердьи [14], в норме, спустя 5 дней и один месяц после коарктации аорты. Сокращение миофибрилл вызывали добавлением АТФ в концентрации 5.10—3 М, а потом вместе с изучаемым препаратом. Длина волокон измерялась окуляр-микрометром под микроскопом МБС-2.

Изучалось влияние коламина на ритмические сокращения эксплантатов куриного эмбриона 6—10-дневной инкубации (в культуре ткани). Методика приготовления эксплантатов и разработанный оригинальный способ фотозлектрической регистрации сокращений монослоя клеток описан недавно [8]. После записи кривых нормально сокращающихся эксплантатов, через верхнее отверстие камер отсасывали 0,1 мл питательной среды (85% среды Игла и 15% лошадиной сыворотки) и добавляли такой же объем изучаемого вещества, растворенного в такой же питательной среде.

Влияние коламина на сократительную силу сердца у нормальных животных и с экспериментальной гипертрофией изучалось на наркотизированных крысах (нембутал с хлоралозой—1 г/кг и 50 мг/кг соответственно). Гипертрофию вызывали путем дозированного сужения брюшной аорты по методу Везпак, в модификации Когана [9, 12]. Наличие гипертрофии подтверждалось вычислением сердечного индекса. Животных брали в острый опыт спустя 1 месяц после коарктации. В условиях искусственного дыхания вскрывали грудную клетку. Давление в левом желудочке сердца и общее артериальное регистрировали электроманометром венгерского 5-канального электрокардиографа ЭКГ-5-01. По кривой давления определяли: $P_{\text{макс}}$ (систолическое давление в левом желудочке), индекс сократимости (ИС), максимальную интенсивность функционирования структур (ИФС), характеризующую функциональную возможность единицы мышечной ткани сердца и вычисляемую отношением $P_{\text{макс}}$ к весу левого желудочка [10]. Электрокардиограмму регистрировали в первом стандартном отведении. Коламин вводили в левую яремную вену в дозе 1—40 мг/кг.

Результаты опытов. На изолированном по Штраубу сердце лягушки коламин в концентрациях 1.10^{-10} — 1.10^{-7} почти не оказывал действия на амплитуду и частоту сокращений. Но с концентрации 1.10^{-6} — 5.10^{-6} начинал проявляться его положительный инотропный эффект. Концентрации 1.10^{-4} — 4.10^{-5} во всех опытах (42 сердца) повышали амплитуду сокращений от 48 до 100% ($P < 0,001$). Наиболее эффективными являлись концентрации 5.10^{-4} — 7.10^{-4} . Характерной особенностью положительного инотропного эффекта являлось четкое увеличение диастолического расслабления, которое во многих случаях увеличивалось в 5 раз (рис. 1 и 2 А). Ритм сокращений почти не менялся. Концентрация 1.10^{-3} в большинстве опытов, вначале увеличивая амплитуду, вызывала в последующем уменьшение, а затем и полное исчезновение диастолического расслабления (рис. 2Б), на фоне определенного повышения

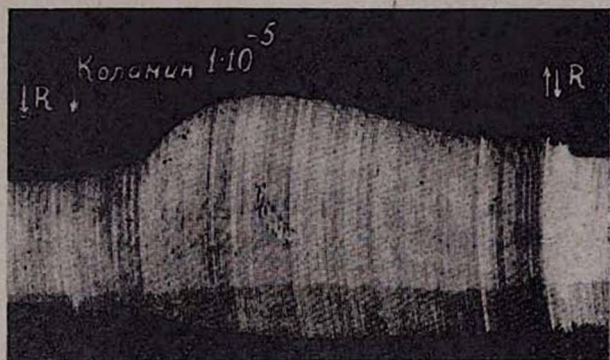


Рис. 1. Кардиотонический эффект коламина в концентрации 1.10^{-5} на изолированном по Штраубу сердце лягушки. Значительное увеличение диастолического расслабления под влиянием коламина и устранение действия после промывания раствором Рингера.

тонуса сокращений. Промывание раствором Рингера сейчас же снижало этот эффект. Еще более повышался тонус сердца при введении коламина в разведении 1.10^{-2} .

На эксплантатах сердца куриного эмбриона коламин в разведениях 1.10^{-4} — 3.10^{-4} вызывал в большинстве опытов увеличение амплитуды сокращений на 10—15% (рис. 3). Влияние коламина на ритм сокращений непостоянно: почти в половине случаев наступало урежение ритма на 18—19%, примерно в стольких же процентах случаев наблюдалось незначительное учащение. Продолжительность эффекта варьировала в зависимости от концентрации, и в средних эффективных разведениях длительность действия продолжалась от 20 до 30 мин.

Коламин в разведении 1.10^{-7} М вызывал несколько большее сокращение глицеринизированных волокон миокарда, чем строфантин, как в начальной, так и в поздней стадиях гипертрофии (табл. 1).

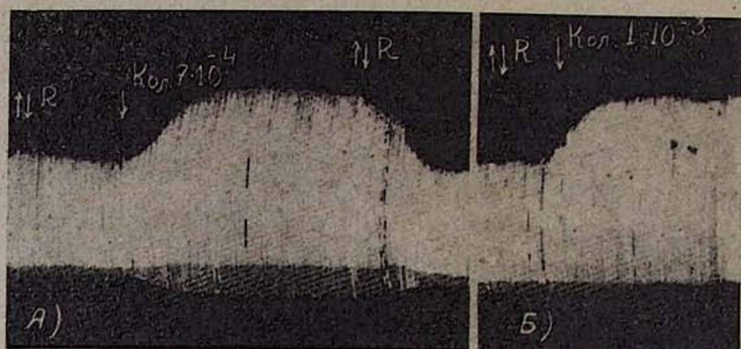


Рис. 2. Кардиотонический эффект коламина на изолированное сердце лягушки. А) коламин в разведении 7.10^{-4} , Б) в разведении 1.10^{-3} . С увеличением амплитуды сокращений исчезает диастолическое расслабление и повышается тонус мышц.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности коламина на сократительные свойства самих миокардиальных клеток и миофибрилл. Дальнейшее изучение коламина на животном подтвердило наши предположения. Было обнаружено, что коламин в дозе 1—40 мг/кг вызывал значительные гемодинамические сдвиги, существенно повышая

Таблица 1

Сравнительная активность коламина и строфантина на сократительную способность глицеринизированных волокон миокарда крыс

Препараты Группа жи- вотных	Контроль $M \pm m$	Коламин 1.10^{-7} М	Строфантин 1.10^{-7} М
Интактные	$30,1/\pm 1/$	$34,2/\pm 1,4/P < 0,01$	$34,7/\pm 0,8/P < 0,001$
5-е сутки после коарктации	$18,7/\pm 1,1/$	$29,6/\pm 1,0/P < 0,001$	$23,7/\pm 1,1/P < 0,001$
30-е сутки после коарктации	$31,4/\pm 0,8/$	$32,2/\pm 0,8/P > 0,05$	$31,3/\pm 0,9/P > 0,05$

сократительную функцию сердца. Максимальное систолическое давление в левом желудочке повышалось от 8,5 до 9,9% ($P < 0,001$) во всех опытах. Значительно и постоянно повышалась ИФС (в среднем на 15,5%). Индекс сократимости изменялся в зависимости от дозы: при введении 1—8 мг/кг почти не менялся, при повышении дозы до 10—20 мг/кг снижался на 50%. Эти изменения наблюдались и при неизмен-

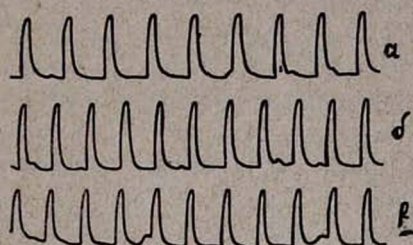


Рис. 3. Фотоэлектрограмма сокращений эксплантатов сердца куриного эмбриона. а) нормальный ритм, б) коламин в разведении $1:10^{-4}$, в) спустя 30 мин. после добавления коламина.

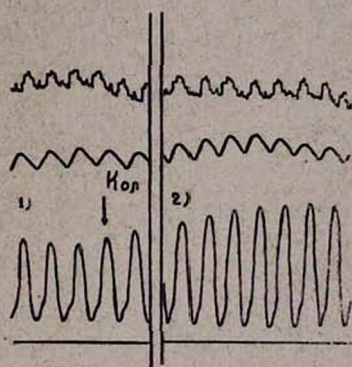


Рис. 4. Влияние коламина на внутрисердечную и общую гемодинамику наркотизированной крысы с экспериментальной гипертрофией. Сверху вниз: электрокардиограмма в 1 стандартном отведении, общее артериальное давление в сонной артерии, давление в левом желудочке сердца. 1) До введения коламина, 2) спустя 15 минут после введения 1 мг/кг коламина.

ном ритме сокращений. В большинстве опытов под влиянием различных доз коламина происходило замедление ритма сокращений на 10—12% ($P < 0,001$). В некоторых опытах ритм сокращений не изменялся. Описанный выше кардиотонический эффект коламина проявлялся как у интактных животных, так и у животных с гипертрофированным миокардом, однако у последних этот эффект выражен более значительно.

Обсуждение результатов. Имеющиеся литературные данные относительно коламина свидетельствуют о том, что это вещество имеет большое биологическое родство с эндогенными продуктами метаболических

превращений в организме животных. Имеются данные [2], что коламин у здоровых животных повышает количество ДНК и особенно РНК, способствует обновлению фракции РНК (в печени). В этом аспекте интересны данные о том, что предварительное введение коламина (в дозе 200 мг/кг) увеличивает количество нуклеиновых кислот в различных органах облученных крыс и фактически предупреждает повреждающее действие ионизирующей радиации [1].

Биохимические данные относительно участия коламина в синтезе и превращении энергообразующих систем и пластического обеспечения побудили нас провести детальный фармакологический анализ действия коламина на сократительную функцию сердца у нормальных животных и при различных видах недостаточности миокарда. Предварительные данные полностью оправдали наши предположения. Коламин по своим кардиотоническим свойствам намного превосходит строфантин (в параллельных опытах), как по величине, так и по длительности действия. Характерной особенностью коламина является его почти 100% эффективность. Во всех опытах наблюдается определенное, статистически значимое повышение внутрижелудочкового давления и интенсивности функционирования структур, что говорит о повышении сократительной способности единицы мышечной ткани сердца. Это подтверждается опытами на глицеринизированных волокнах и культуре ткани миокарда куриного эмбриона. Особенно положительным нужно считать влияние коламина на ритм сокращений. В большинстве опытов, в дозах от 1 до 40 мг/кг, не наблюдалось учащение ритма, что нередко встречается при введении гликозидов и, по-видимому, есть проявление пороговых токсических эффектов на поврежденный миокард.

Предварительные данные показали, что коламин весьма эффективен на моделях экспериментальных инфарктов миокарда как в острой, так и в хронической стадиях заболевания, при которых применение строфантина в наших экспериментах оказалось особенно опасным. Если учесть, что диапазон терапевтического действия коламина необычайно широк, практически не ограничен, можно думать, что дальнейшее детальное его изучение позволит применять коламин в кардиологической клинике в качестве нового, эффективного кардиотонического препарата.

Ин-т кардиологии
и сердечной хирургии
МЗ Арм. ССР

Поступило 28/XI 1969 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Լ. Գ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ, Լ. Գ. ՄՈՒՏԱՖՅԱՆ, Ե. Գ. ԶԱՆՓՈՒԱԴՅԱՆ,
Ա. Մ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

ՄՈՆՈԷԹԱՆՈԼԱՄԻՆԻ (ԿՈԼԱՄԻՆԻ) ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ
ԿՄԿՈՂԱԿԱՆ ՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ՆՈՐՄԱՅՈՒՄ ԵՎ ՄՐՏԻ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ
ՀԻՊԵՐՏՐՈՖԻԱՅԻ ԴԵՊԲՈՒՄ

Ա մ փ ն փ ու մ

Ուսումնասիրվել է կոլամինի ազդեցությունը սրտամկանի կծկողական ունակության վրա՝ գորտի մեկուսացրած սրտի վրա, հավի սաղմի սրտի էքսպլանտատների վրա հյուսվածքի կուլտուրայում, սրտի գլիցերինացված մկանաթելերի վրա և կենդանական օրգանիզմի վրա:

Բոլոր ուսումնասիրված օրգանների վրա՝ 1—40 մգ/կգ. դոզայով կոլամինի ազդեցությունը առաջացնում է զգալի կարդիոտոնիկ էֆեկտ, որը գերազանցում է ստրոֆանտինի ազդեցությունը:

V. M. SAMVELIAN, L. G. POGOSIAN, L. G. MUTAFIAN,
E. G. DJAMPOLADIAN, A. M. KHACHATRIAN

EFFECT OF MONOETHANOLAMINE (COLAMINE) ON
CONTRACTIBILITY OF THE MYOCARDIUM IN NORM AND IN
EXPERIMENTAL HYPERTROPHY OF THE HEART

S u m m a r y

Effect of colamine on contractibility of the myocardium has been studied on an isolated frog heart, on explants of a chicken embryo heart in a tissue culture, on glycerized fibres of the heart and on an intact animal.

In all the above cases 1—40 mg./kg. doses of colamine resulted in a significant cardiotonic effect, exceeding that of strophantine.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бабина Э. Я. Биолог. журнал Армении, 1966, 19, 3:49.
2. Барсегян Г. В. Труды ЕрЗВИ, 1964, 26.
3. Камалян Г. В. Труды ЕрЗВИ, 1951, 13, 129.
4. Камалян Г. В. Коламин и его биологическое значение. Ереван, 1960.
5. Камалян Г. В., Давтян Р. В. Докл. АН Арм. ССР, 1955, 21, 3, 113.
6. Камалян Г. В., Барсегян Г. В. Тр. ЕрЗВИ, 1956, 20, 3.
7. Камалян Г. В., Барсегян Г. В. Труды ЕрЗВИ, 1969, 23, 19.
8. Карапетян А. Е., Манукян Г. А., Львов М. В., Геворкян Р. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1969, 9.
9. Коган А. Г. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961, 52, 112.
10. Меерсон Ф. З. Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. М., 1965.
11. Abbot L. and Kilgus J. Federat. Proc., 1953, 12, 1.
12. Beznak A. Circulat. Res., 1958, 6, 2, 207.
13. Heim F. Arch. Exptl. Path. Pharmacol., 1950, 210, 16.
14. Szent-Gyorgyi A. Biol. Bull., 1949, 96, 140.
15. Takata Y. Kumamoto Igakkai Zasshi, 1937, 13, 339.