

Е. Г. ДЖАНПОЛАДЯН и Ж. А. ДЯДЮРА

СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЕ В МЕХАНИЗМАХ КАРДИОТОНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА КОЛАМИНА И МЕТИЛУРАЦИЛА

Механизм действия некоторых кардиотонических препаратов, в частности сердечных гликозидов, а также многих тканевых ядов, обуславливается ингибированием тиоловых ферментов при блокировании содержащихся в них сульфгидрильных групп [10, 11].

Некоторые заболевания сердечно-сосудистой системы сопровождаются резким снижением свободных сульфгидрильных групп в крови, поэтому применение сердечных гликозидов может вызвать резкое нарушение ритма сердечных сокращений [7]. Применение в этих случаях различных донаторов сульфгидрильных групп, в частности унитиола, может оказать положительный терапевтический эффект [6]. Такое же действие, возможно, будут оказывать и другие лекарственные вещества, которые не являются донаторами SH-групп, однако повышают их реакционную способность.

Мы провели сравнительную оценку действия кардиотонических препаратов (коламин и метилурацил) и специфических донаторов сульфгидрильных групп (цистеин, унитиол) на восстановление сокращений сердца, остановленного соответствующими ингибиторами. Известна способность коламина восстанавливать работу сердца, остановленного хлористым кадмием, и оказывать выраженное кардиотоническое действие на здоровое и гипертрофированное сердце теплокровных животных [3, 9].

Результаты опытов и обсуждение. Опыты проводились на изолированном по Штраубу сердце лягушки. Остановка сердца вызывалась специфическими ингибиторами—хлористым кадмием и Р-хлормеркурибензоатом.

Коламин в концентрациях $1.20 \cdot 10^{-6}$ — $1.10 \cdot 10^{-5}$ г/мл восстанавливал сокращения в пределах 30% от исходной величины. С увеличением концентрации эффект его закономерно возрастал: в концентрациях $1.10 \cdot 10^{-4}$ — $5.10 \cdot 10^{-4}$ г/мл он был равен 60 — 80% соответственно, а в концентрации $1.10 \cdot 10^{-3}$ г/мл амплитуда сокращений достигала исходной величины.

В некоторых опытах действие коламина было настолько эффективным, что амплитуда сердечных сокращений после введения коламина превосходила первоначальную величину (рис. 1).

Действие метилурацила оказалось гораздо слабее. В концентрациях $1.10 \cdot 10^{-4}$ — $1.10 \cdot 10^{-3}$ мг/мл он восстанавливал сокращения остановленного

сердца на 30—35% (см. рис. 1). Только при очень большой концентрации ($1 \cdot 10^{-2}$ г/мл) в некоторых опытах амплитуда сокращений достигла первоначальной величины.

Специфический донатор сульфгидрильных групп—цистеин в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл восстанавливал амплитуду сокращений изолированного сердца лягушки на 35%, а в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ —на 56%. Полное восстановление сокращений было получено только после введения цистеина в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ (рис. 2).

Унитиол уже в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ мг/мл восстанавливал сердечные сокращения на 75% от исходной величины. С увеличением концен-

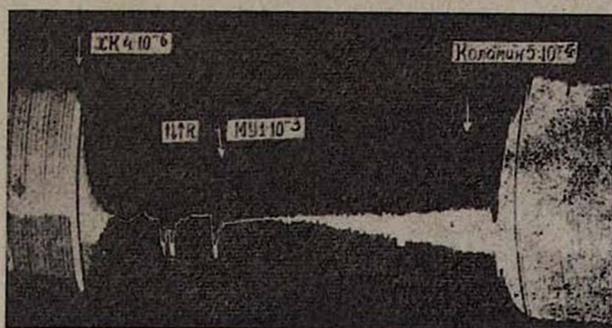


Рис. 1. Влияние метилурацила и коламина на остановку сердца лягушки, вызванную хлористым кадмием в концентрации $4 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Метилурацил в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ восстановил амплитуду сокращений только на 30%. Коламин в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ полностью восстановил амплитуду сокращений.

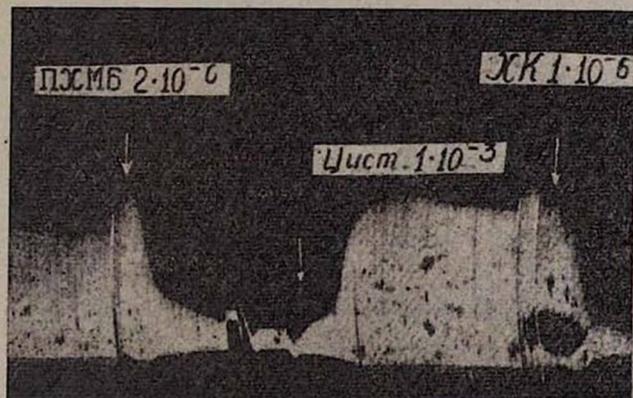


Рис. 2. Влияние цистеина на остановку сердца, вызванную парахлормеркурибензоатом в концентрации $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Цистеин в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл восстановил амплитуду сокращений сердца полностью.

трации на один порядок увеличивалась и сила сокращений (82%), а концентрация 1.10^{-5} г/мл полностью восстанавливала сердечные сокращения (рис. 3).

Наибольшая эффективность унитиола объясняется тем, что этот донатор сульфгидрильных групп содержит не одну, как цистеин, а две сульфгидрильные группы. Этим обусловлена способность унитиола связывать яды [5]. Восстановление функциональной активности ферментных систем возобновляет транспорт ионов через мембраны и, как следствие, изменяется ионный баланс клетки, увеличивается сократительная функция миофибрилл [2]. Механизм действия коламина более сложен, чем действия цистеина и унитиола. Являясь по своей структуре веществом несложным, он вызывает глубокие изменения в структуре белковой молекулы, освобождая именно такие SH-группы, которые способны взаи-



Рис. 3. Влияние унитиола на остановку сердца, вызванную хлористым кадмием в концентрации 1.10^{-6} г/мл.

Унитиол в концентрации 1.10^{-7} г/мл восстановил амплитуду сокращений на 75%, в концентрации 1.10^{-6} г/мл—на 82% и в концентрации 1.10^{-5} г/мл. полностью восстановил исходную амплитуду.

модействовать с АТФ и тем самым увеличивать реакционную способность миозина и актомиозина. Высвобождение сульфгидрильных групп происходит за счет разворачивания белковой молекулы под действием коламина, следствием чего является восстановление дисульфидных групп и разрывы водородных связей между SH- и некоторыми другими боковыми группами белка [1].

Сравнительная оценка показывает, что коламин гораздо слабее унитиола.

Необходимо отметить, что в условиях целого организма фактор щитовидной железы, гормон которой сам увеличивает количество сульфгидрильных групп в миозине, усиливает действие коламина [1, 2].

Метилурацил только в очень больших концентрациях восстанавливал сокращение сердца до исходной величины. Молекула метилурацила не содержит SH-группы. Механизм же взаимодействия его с белко-

выми молекулами пока достаточно не изучен. Поэтому вопрос, за счет каких факторов происходит восстановление сокращений изолированного сердца лягушки после контрактуры, вызванной введением хлористого кадмия, под действием очень больших доз метилурацила, пока остается открытым. Возможно, он, как и коламин, обладает способностью высвобождать SH-группы из белковой молекулы.

Сопоставив эффект действия коламина и метилурацила на изолированное сердце лягушки при блокировании SH-групп тиоловыми ядами, мы сочли необходимым рассмотреть их взаимодействие на том же объекте со строфантином.

Как уже известно, кардиотонический эффект сердечных гликозидов реализуется посредством частичной блокады SH-групп [6]. Передозировка же гликозидов может вызвать резкие функциональные расстройства в сердечной мышце. Специфические донаторы SH-групп [6], снимая интоксикацию, одновременно устраняют и кардиотоническое действие гликозидов. Применение в этих случаях препаратов с двойным спектром действия, т. е. таких, которые, снимая интоксикацию, обладали бы кардиотоническим действием, было бы очень желательным. Именно с этой точки зрения интересно было сопоставить особенности действия метилурацила и коламина. Кроме всего вышесказанного, это дало бы возможность выяснить взаимодействие коламина и метилурацила с сердечными гликозидами, а также уточнить сходство и различие механизмов их кардиотонического действия.

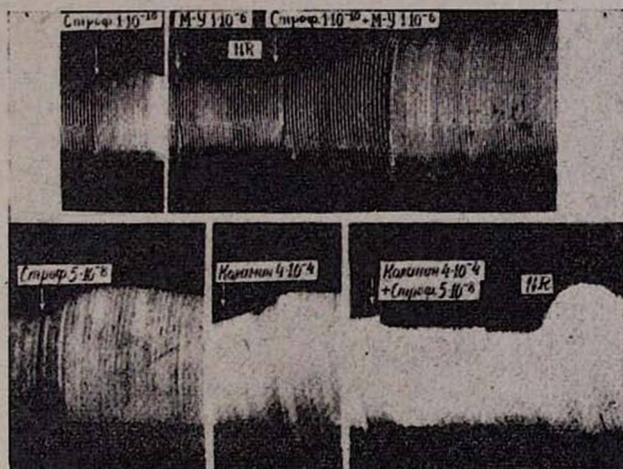


Рис. 4. Верхняя кимограмма: совместное применение строфантина в концентрации 1.10^{-10} г/мл и метилурацила в концентрации 1.10^{-6} г/мл оказывает значительный кардиотонический эффект. Метилурацил потенцирует кардиотонический эффект строфантина на 104%. Нижняя кимограмма: применение коламина и строфантина устраняет кардиотонический эффект обоих веществ.

При изучении взаимодействия препаратов со строфантином на изолированном сердце лягушки мы подбирали такие концентрации этих препаратов, которые обладали бы слабо выраженным кардиотоническим действием (в пределах 3—7%). Комбинированное введение малых доз метилурацила ($1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-12}$ мг/мл) и строфантина приводило к учащению ритма и резкому увеличению амплитуды сокращений до 110% (рис. 4). Положительный инотропный эффект (до 67%) от малых доз метилурацила был получен также в результате повышения чувствительности рецепторов к нему после пятиминутного контакта изолированного сердца лягушки со строфантином в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл.

Факт синергизма малых доз метилурацила со строфантином на изолированном сердце лягушки еще раз подтверждается тем, что метилурацил, введенный не на фоне строфантина, а после промывания сердца раствором Рингера, предварительно обработанного строфантином, также оказывал выраженный положительный инотропный эффект (35—40%). Совсем иначе взаимодействуют со строфантином большие концентрации метилурацила. Так, метилурацил в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл при сочетании со строфантином в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл не оказывал потенцирующего эффекта. Более высокие концентрации его ($1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-2}$ г/мл) в комбинации со строфантином угнетали амплитуду сокращений на 45—70%, а в некоторых случаях вызывали полную остановку сердца.

При комбинировании предварительно выявленных кардиотонических концентраций коламина и строфантина был устранен положительный инотропный эффект обоих препаратов. Ни в одном из 25 экспериментов не наблюдалось потенцирования их эффекта. Итак, не только теоретические, но и экспериментальные данные подтверждают, что коламин является специфическим антагонистом строфантина. Именно этим обусловлен выраженный антиаритмический эффект коламина при строфантиновой аритмии у морских свинок и на эксплантатах эмбрионального миокарда [8].

Таким образом, малые концентрации метилурацила потенцируют, а большие—угнетают действие строфантина. Вероятно, этим обусловлен определенный антиаритмический эффект его на эксплантатах эмбрионального миокарда на модели строфантиновой аритмии [4].

Все вышеприведенное свидетельствует о том, что механизмы кардиотонического действия коламина и метилурацила различны. В клинике коламин может быть применен для снятия гликозидной интоксикации, а метилурацил—для потенцирования кардиотонического эффекта малых доз строфантина.

Ե. Գ. ԶԱՆՓՈՂԱԴՅԱՆ, Ժ. Ա. ԴԻԱԴՅՈՒՐԱ

ԿՈՂԱՄԻՆԻ ԵՎ ՄԵԹԻՒՂՈՒՐԱՑԻՒԼԻ ԿԱՐԴԻՈՏՈՆԻԿ ԷՖԶԵԿՏԻ
ՄԵԽԱՆԵՆԶՄՆԵՐԻ ՆՄԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՏԱՐԲԵՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Փորձերը ցույց են տվել, կոլամինի և մեթիլուրացիլի կարդիոտոնիկ ազդեցության մեխանիզմների տարբերությունը: Կոլամինը կլինիկայում կարելի է օգտագործել գլիկոզիդային ինտոքսիկացիան վերացնելու համար, իսկ մեթիլուրացիլը սարոֆանտինի փոքր դոզաների կարգիտոնիկ էֆֆեկտի պոտենցավորման համար:

E. G. JANPOLADIAN, Zh. A. DIADIURA

SIMILARITY AND DIVERGENCE IN THE MECHANISMS OF
CARDIOTONIC EFFECT OF COLAMIN AND METHYLURACIL

S u m m a r y

Tests have indicated the divergence of the mechanisms of cardiotonic action of colamin and methyluracil. In the clinic colamin can be used for eliminating glucose intoxication while methyl uracil can be applied for potentiating the cardiotonic effect of small doses of strophanthin.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Барсегян Г. В. ДАН Арм. ССР, 40, 2, 109, 1965.
2. Гольдштейн Б. И. Укр. биол. журнал, 24, 160, 1952.
3. Камалян Г. В., Давтян Р. В. ДАН Арм. ССР, 21, 3, 113, 1955.
4. Карапетян А. Е., Геворкян Р. А. Кровообращение, 2, 3, 1968.
5. Климов Л. К. Автореферат, Киев, 1959.
6. Маслюк Э. И., Бурмистрова Л. П., Погосян Л. А. Совет. мед., 5, 1966.
7. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., Погосян Л. А., Маслюк В. И., Ключков Н. В. В кн.: «Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов», Л., 1968.
8. Самвелян В. М., Львов М. В., Джанполадян Е. Г. В кн.: «Современные проблемы фармакологии», 242, 1971.
9. Самвелян В. М., Погосян Л. А., Мутафян Л. Г., Джанполадян Е. Г., Хачатрян А. М. Кровообращение, 3, 2, 18, 1970.
10. Торчинский Ю. Ферменты, М. 1964.
11. Bertelli A., Mussini E. Boll. Soc. Ital. Biol. sperim 31, 1168—1171, 1965.