

А. С. КАЗАРЯН

4. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА Л₁ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Препарат Л₁, выделенный из представителя флоры Армении в секторе природных соединений ИТОХ АН Арм. ССР, по данным народной медицины обладает широким спектром биологической активности [1, 8]. Нашей задачей было изучение его кардиотонических свойств и влияния на коронарное кровообращение.

Кардиотоническое действие изучалось на различных уровнях, начиная от клеточного и кончая исследованием влияния препарата на гемодинамику целого животного.

Материал и методика. Для выявления прямого действия препарата на миокард-пальные клетки была использована методика эксплантации эмбрионального миокарда кур. Опыты проводились на монослой миокарда куриных эмбрионов 4—8-дневной инкубации. Эксплантаты помещались в специальные камеры из органического стекла, содержащие 80% среды Игла и 20% лошадиной сыворотки, закрывались стерильными покровными стеклами и помещались в термостат. После 1,5—2-часовой инкубации эксплантаты начинали сокращаться. Регистрация спонтанных сокращений велась при помощи фотоэлектрического эффекта на специальном приборе, сконструированном сотрудниками Института кардиологии МЗ Арм. ССР [4, 5].

Сердце лягушки изолировалось по методу Штрауба.

Внутрисердечная и общая гемодинамика изучалась в опытах на наркотизированных смесью уретана и хлоралозы (1 г/кг и 50 мг/кг соответственно) белых крыс. Опыты проводились в условиях искусственного дыхания. Регистрацию системного артериального давления проводили в общей сонной артерии, внутрижелудочковое давление определяли путем введения второго катетера в полость левого желудочка через верхушку сердца. Регистрация проводилась на 5-канальном венгерском электрокардиографе типа ЭКГ-5-01 со скоростью протяжки ленты 100 мм/сек. Препарат вводили в яремную вену. Опыты проведены как на нормальных, так и на животных с коарктацией брюшной аорты.

Влияние препарата на коронарное кровообращение изучалось на 7 наркотизированных собаках путем резистографии в условиях стабилизированной аутоперфузии, огибающей ветви левой венечной артерии. Синхронно регистрировалось системное давление в бедренной артерии. Кровь для перфузии брали из левой плечевой артерии. Препарат вводили внутрикоронарно. Отток из коронарного синуса изучали в опытах на 6 наркотизированных кошках по методу Н. В. Каверинной [3].

Влияние на мозговые сосуды осуществлялось методом резистографии при помощи перфузионного насоса общезвестной методикой, в соответствии с модификацией М. Е. Маршака и соавт. Графическая регистрация проводилась на мингографе-81 (Elema Shonander). Опыты проведены на 5 кошках под уретан-хлоралозовым наркозом.

Влияние препарата на системное давление, дыхание и изменение длительности кураподобного действия изучалось на наркотизированных кошках с регистрацией сокращения икроножной мышцы в ответ на раздражение электрическим то-

ком периферического конца седалищного нерва. Системное давление регистрировалось в сонной артерии. Препарат вводился внутривенно.

Определение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования проводили на митохондриях, изолированных из ткани желудочков сердца кролика. Тканевые препараты получали в соответствии с описанными в литературе методами [2]. Поглощение кислорода определяли манометрическим методом Варбурга. Коэффициент фосфорилирования P/O определяли по отношению эстерифицированного минерального фосфата к количеству поглощенного кислорода. Препарат вводился внутривенно в дозах 0,5, 5 и 10 мг/кг. Животных забивали через 1—1,5 часа.

Результаты опытов и их обсуждение. На смешанных предсердно-желудочковых эксплантатах эмбрионального миокарда препарат изучался в диапазоне концентраций от $1 \cdot 10^{-9}$ до $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл. Во всех опытах введение препарата вызывало замедление спонтанных сокращений эксплантатов в среднем на $35 \pm 2\%$. Даже в концентрации $1 \cdot 10^{-2}$ г/мл препарат не оказывал заметного угнетающего действия на спонтанную активность и амплитуду сокращений миокардиальных клеток, что указывает на отсутствие прямого токсического эффекта на миокард. Амплитуда сокращений эксплантатов незначительно и непостоянно увеличивалась ($5 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл).

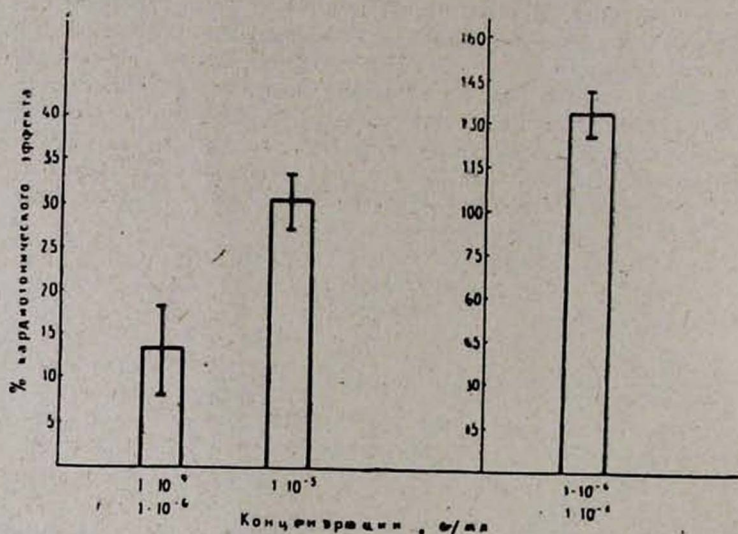


Рис. 1. Кардиотонический эффект различных концентраций препарата L_1 на изолированном сердце лягушки. По оси абсцисс—изученные концентрации. По оси ординат—% кардиотонического действия.

На изолированном сердце лягушки препарат вызывал четкое кардиотоническое действие во всех изученных концентрациях ($1 \cdot 10^{-10}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл). Наиболее выраженные кардиотонические свойства проявлялись в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл. Амплитуда сокращений увеличивалась на $136 \pm 4,4\%$ от исходной ($P < 0,01$). Результаты опытов приведены на рис. 1. Отрицательное хронотропное действие начинало проявляться от концентраций $5 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл.

Также отчетливо кардиотоническое действие препарата проявляется на теплокровных животных, особенно с гипертрофией сердца, вызванной коарктацией брюшной аорты по методу Везпак в модификации А. Х. Когана.

Введение 2 мг/кг препарата внутривенно белым крысам вызывало четкую брадикардию и увеличение сократительной функции сердца, что выражалось в повышении внутрижелудочкового давления на $16 \pm 2\%$ и в значительном увеличении амплитуды пульсовых колебаний. Кардиотонический эффект длился 30—45 мин.

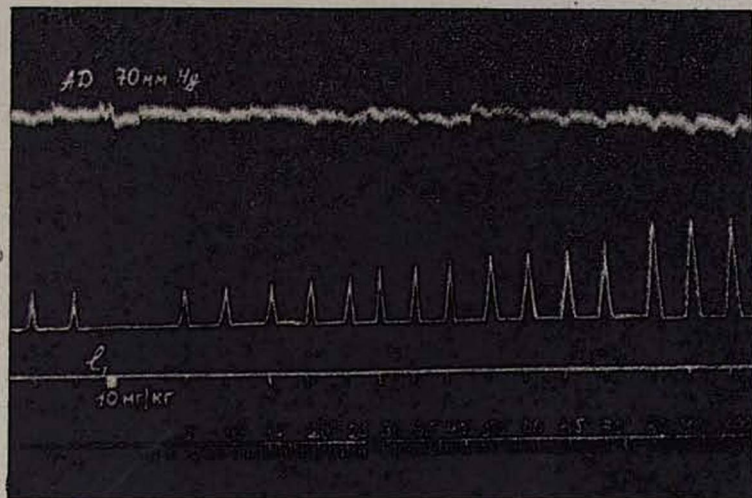


Рис. 2. Определение оттока из коронарного синуса наркотизированных кошек. Сверху вниз: системное артериальное давление, величина оттока из коронарного синуса под влиянием препарата Л₁ в дозе 10 мг/кг, отметка введения, отметка времени.

Способность замедлять сокращения сердца—вызывать четкую брадикардию—свойственна гликозидам наперстянки и является одним из основных факторов, повышающих систолический выброс сердца и экономящий метаболические потребности миокарда. Вероятно этим фактом и объясняется нормализующее влияние препарата Л₁ при спонтанных аритмиях, наблюдаемых иногда на клетках эмбрионального миокарда.

Анализ проведенных электрокардиографических данных показал, что препарат Л₁ уже в дозе 0,5 мг/кг вызывает замедление атриовентрикулярной проводимости.

При внутривенном введении препарата различным экспериментальным животным наблюдается заметный гипотензивный быстропроходящий (0,5-1 мин.) эффект, начиная с дозы 1 мг/кг. В специальных экспериментах на изолированном сердце лягушки и наркотизированных кошках было выяснено, что этот эффект обусловлен холиносенсibiliзирующим влиянием препарата Л₁, так как он полностью устраняется при

предварительном введении атропина, специфически блокирующим мускариночувствительные холинорецепторы сердца. О том, что гипотензивное действие препарата обусловлено не холиномиметическим, а именно холиносенсибилизирующим действием говорит и то, что даже в больших дозах препарат не обладает отрицательным инотропным эффектом, свойственным ацетилхолину.

На наркотизированных кошках было выяснено, что механизм холиносенсибилизирующего действия препарата связан с его способностью угнетать холинэстеразу. При повторном тестировании курарепоподобного действия дитилина на сокращающейся икроножной мышце кошки было выявлено заметное удлинение постоянного времени восстановления нормальной амплитуды сокращений мышцы в ответ на раздражение электрическим током седалищного нерва. Этот факт говорит о том, что удлинение и углубление курарепоподобного действия связано с ингибированием холинэстеразы и торможением разрушения дитилина.

В дозе 0,5—10 мг/кг препарат увеличивал отток из коронарного синуса у кошек, который достигал максимума через 1,5 часа и составлял $146,1 \pm 0,5\%$ от исходного фона (рис. 2).

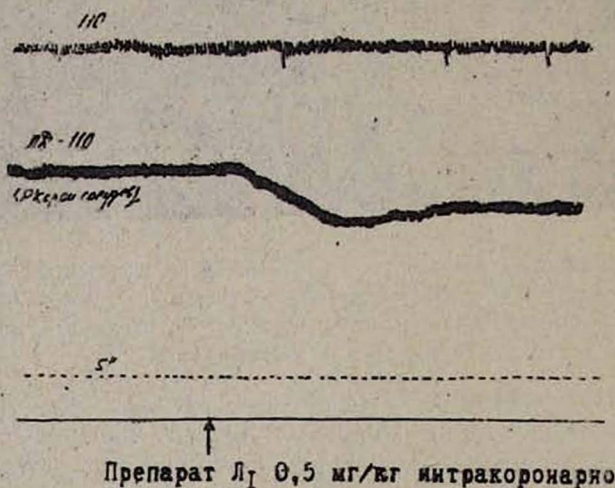


Рис. 3. Резистограмма левой коронарной артерии собак под искусственным дыханием. Сверху вниз: системное давление в бедренной артерии, тонус перфузируемой коронарной артерии, отметка времени, отметка введения.

Увеличение объема оттекающей из венозного синуса крови может быть обусловлено также увеличением систолического выброса левого желудочка сердца, благодаря выраженному кардиотоническому действию препарата. Однако прямая резистография коронарных сосудов собак при стабилизированной аутоперфузии и интракоронарном введении препарата свидетельствует о прямом расслабляющем влиянии его на сосудистую стенку коронарных артерий (рис. 3).

Введение препарата в дозе 5 мг/кг оказывало некоторое повышающее тонус действие на стенку перфузируемых мозговых сосудов, об избирательности действия говорит то, что оно развивается на фоне несколько пониженного системного артериального давления.

В дозах 5—10 мг/кг препарат Л₁ не оказывал статистически значимого влияния на процессы дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий миокарда. Это, возможно, связано с тем, что опыты проведены на миокарде здоровых животных, у которых не могло проявиться нормализующее, адаптогенное действие вещества. Эти вопросы нуждаются в дополнительных исследованиях.

В ы в о д ы

1. На эксплантатах эмбрионального миокарда, на изолированном сердце лягушки и на целом животном обнаружено значительное кардиотоническое действие препарата Л₁. Кардиотоническое действие сопровождается замедлением частоты сокращений, обусловленной замедлением атриовентрикулярной проводимости.

2. Препарат Л₁ в дозах 1—5 мг/кг увеличивает отток из коронарного синуса наркотизированных кошек и понижает тонус коронарных сосудов при их резистографии, что говорит о прямом сосудорасширяющем влиянии его на сосудистую стенку венечных артерий.

3. Препарат Л₁ обладает выраженным и быстропроходящим гипотензивным действием холиносенсibiliзирующей природы, обусловленной торможением холинэстеразы.

Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна

МЗ Арм. ССР

Поступило 2/III 1978 г.

Ա. Ս. ՂԱՋԱՐՅԱՆ

— I ԴԵՂԱՄԻՋՈՑԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻՐՏ-ԱՆՈՒԱՅԻՆ
ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հավերի սաղմնային սրտամկանի արտապատկաստուկների, զորտերի և առնետների մեկուսացված սրտերի վրա կատարված փորձերից հայտնաբերվել է, որ L_1 -դեղամիջոցը ունի արտահայտված կարդիոտոնիկ հատկություն, մեծացնում է սրտի կծկումների ամպլիտուդան և դանդաղեցնում հաճախականությունը:

A. S. GHASARIAN

EFFECT OF L_1 PREPARATION ON CARDIO-VASCULAR SYSTEM

S u m m a r y

In tests on explants of embryonal myocardiums of hens and isolated hearts of frogs and rats it is established that L_1 preparation has strongly pronounced cardiotonic effect, increases amplitude and decelerates frequency of heart contractions.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Золотницкая С. Я. В кн.: «Лекарственные ресурсы флоры Армении». Ереван, 1965.
2. Зубовская А. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 2, 39.
3. Каверина Н. В. Фармакол. токсикол., 1958, 21, 1, 39.
4. Карапетян А. Е., Геворкян Р. А., Львов М. В. Тезисы докл. симп. по биофиз. и биохим. мышц. Тбилиси, 1968, 51.
5. Карапетян А. Е. Бюлл. exper. биол. и мед., 1969, 9, 124.
6. Коган А. Х. Бюлл. exper. биол., 1961, 5(1), 112.
7. Маршак М. Е. Бюлл. exper. биол., 1963, 3, 50.
8. Сепетчан Н. О. В кн.: «Лекарственные растения Армении и их лечебные препараты». Ереван, 1949.
9. Bernák M. Circulation Res., 1958, 6, 207.