

Л. А. ПОГОСЯН

## РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ МЕДИАТОРНОГО ОБМЕНА В МЕХАНИЗМЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СЕРДЦА И ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ

Выполненные ранее исследования [1, 2] показали, что в процессе длительной гиперфункции и гипертрофии сердца при экспериментальном пороке происходит постепенное падение концентрации катехоламинов в миокарде при нормальной концентрации ацетилхолина. В клинике было также показано, что в миокарде больных с недостаточностью сердца содержание катехоламинов снижено по сравнению с нормой. На этом основании Ф. З. Меерсоном [1] высказано предположение, что прогрессирующее падение концентрации катехоламинов и преобладание системы ацетилхолина являются одним из факторов, играющих роль в развитии недостаточности сердца.

Данные о нарушении медиаторного обмена в миокарде при гиперфункции, гипертрофии сердца и его недостаточности делают весьма важным вопрос о влиянии состояния медиаторного обмена на чувствительность сердца к терапевтическим средствам, применяемым для устранения его недостаточности. Главное место среди этих средств в современной клинике занимают сердечные гликозиды. В связи с этим в данной работе изучались возможность воспроизведения недостаточности сердца фармакологически обусловленными изменениями медиаторного обмена и влияние этих нарушений на реактивность сердца к строфантину.

Опыты проводились на 80 лягушках-самцах, *Rana temporaria*, весом 35—50 г, в осенне-зимний период. Для уменьшения содержания катехоламинов в миокарде 15 лягушкам вводили в лимфатический мешок в течение 6—7 дней резерпин в дозе 1 мг/100 г, а 13 лягушкам — в дозе 0,5 мг/100 г. Для создания преобладания системы ацетилхолина над системой катехоламинов в миокарде 16 лягушкам вводили в течение 5 дней антихолинэстеразный препарат прозерин, который, ингибируя холинэстеразу, вызывает накопление ацетилхолина в организме. В качестве контроля в каждую группу входили интактные животные, находившиеся в одинаковых условиях температуры и влажности с подопытными.

Для выяснения влияния изменений медиаторного обмена на кардиотонический эффект строфантина у животных, получавших резерпин и прозерин, изучали изменение реактивности сердца к строфантину. С этой целью на седьмой день у животных, получавших прозерин, изолировали сердце по модифицированной методике Штрауба. Канюлю вставляли в желудочек, между предсердием и желудочком накладывали лигатуру,

после чего сокращения желудочка прекращались. Желудочек работал при искусственном раздражении прямоугольными импульсами постоянного тока от электростимулятора «Нейровар» фирмы «Альвар» с частотой 0,75 гц при длительности импульса 4 м/сек. Механограмму записывали на закопченной ленте электрокимографа. Константный диастолический объем желудочка обеспечивали при помощи поддержания постоянного уровня жидкости в канюле. Через 30 минут после начала стимуляции желудочка в канюлю добавляли приготовленный на растворе Рингера строфантин в концентрации  $1:2 \cdot 10^{-5}$  (РН=7,4), который обычно вызывает токсический эффект — постепенную остановку желудочка в контрактуре. Об интенсивности действия глюкозида судили по количеству сердечных циклов и по времени с момента добавления строфантина до развития полной контрактуры — более быстрое развитие контрактуры соответствовало более интенсивному действию.

Начиная с 3—4-го дня от начала введения резерпина и прозерина, животные стали малоподвижными, наблюдалось потемнение кожи, развилась застойная недостаточность кровообращения, которая выражалась в появлении значительного асцита, гидроторакса, гидроперикардума и в увеличении веса тела. Эти явления наблюдаются у лягушек, получавших

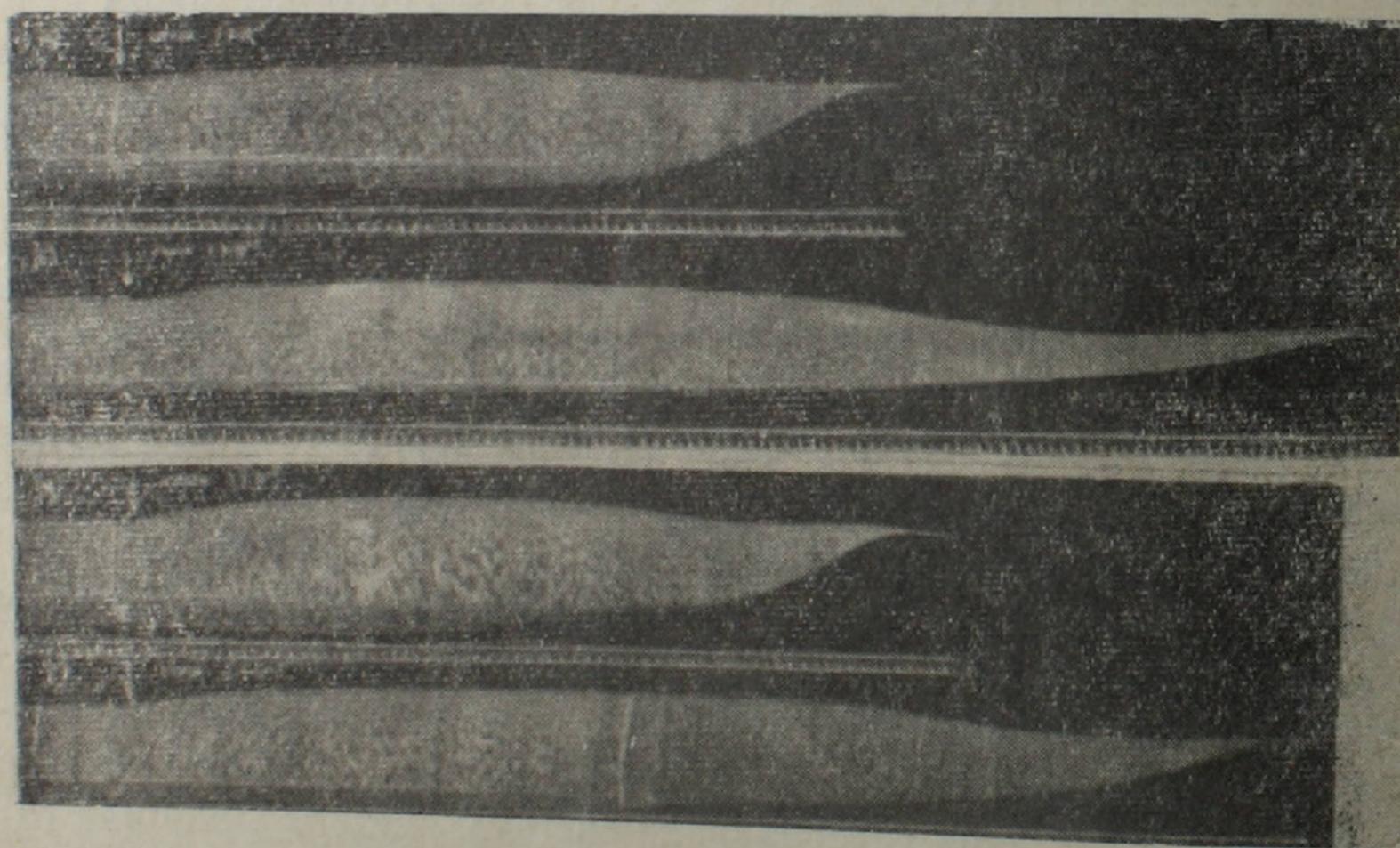


Рис. 1. Развитие контрактуры желудочка у intactных лягушек (А, А<sub>1</sub>), у лягушек, получавших резерпин в дозе 1 мг/100 г (В) и прозерин в дозе 0,001 мг (В<sub>1</sub>).

резерпин в большей степени, чем у лягушек, получавших прозерин. При этом резерпин в дозе 1 мг/100 г вызывает застойную недостаточность в более тяжелой форме, чем резерпин в дозе 0,5 мг/100 г и прозерин. При введении больших доз резерпина застойная недостаточность кровообращения развилась у 80% животных, из которых 25% погибли на 4—6-й день введения с выраженными явлениями недостаточности кровообращения. У животных, получавших резерпин и прозерин в дозе 0,5 мг/100 г, соответственно в 69,2 и 62,5% случаев развилась недостаточность крово-

обращения, но она была менее выражена и не приводила к гибели животных. На сердце этих же лягушек изучали изменения реактивности сердца к строфантину. После 6—7-дневного введения резерпина и прозерина добавление строфантина в канюлю, вставленную в желудочек изолированного сердца этих животных, вызывало, как и у интактных, постепенную остановку сердца в контрактуре. Однако число сокращений и время с момента добавления строфантина до развития полной контрактуры оказались резко различными. В табл. 1 приведены число сердечных циклов и время с момента добавления строфантина до развития полной контрактуры.

Таблица 1

Серии экспериментов	Количество животных	Развитие полной контрактуры		Достоверность различий
		число сердечных сокращений	время (в сек.)	
Контроль . . . . .	9	375±23,45	500±31,15	P < 0,001
Введение резерпина в дозе 1 мг/100 г	9	537±24,94	716±34,61	
Контроль . . . . .	9	286±12,28	382±20,82	0,01 < P < 0,02
Введение резерпина в дозе 0,5 мг/100 г	9	350±16,64	469±21,96	
Контроль . . . . .	10	361±15,04	481±20,56	0,001 < P < 0,01
Введение прозерина в дозе 0,001 мг	10	435±13,05	580±18,77	
Контроль . . . . .	5	307±20,75	412±46,19	P > 0,5
Введение резерпина в дозе 1 мг/100 г; раствор строфантина приготовлен на растворе адреналина (1:10 <sup>-10</sup> )	5	310±34,00	414±44,20	

Как видно из данных таблицы, количество сердечных циклов с момента добавления строфантина до развития полной контрактуры у животных, получавших резерпин в дозе 1 мг/100 г, составляет в среднем 537 (по сравнению с 375 в контроле). При введении резерпина в дозе 0,5 мг/100 г количество сердечных циклов равно 350 (по сравнению с 286 в контроле) и при введении прозерина — 435 (по сравнению с 361 в контроле). В целом из данных таблицы следует, что при введении больших доз резерпина количество сердечных циклов увеличивается на 43,2%, соответственно этому удлиняется время развития полной контрактуры. При введении малых доз резерпина количество сердечных циклов увеличивается на 22,7%, время развития контрактуры соответственно удлиняется. При введении прозерина эти показатели увеличиваются на 20,5%. Все эти различия статистически достоверны.

Для того чтобы выяснить, действительно ли изменение контрактурного эффекта строфантина при введении резерпина связано со снижением содержания катехоламинов в миокарде, была проведена дополни-

тельная серия опытов. В этой серии после 6-дневного введения резерпина в дозе 1 мг/100 г в изолированный желудочек сердца добавляли раствор строфантина, приготовленный на растворе адреналина. Добавлением адреналина в концентрации  $1:10^{-10}$  восполняли резерв катехоламинов, истощенный резерпином. Данная концентрация адреналина не вызывает заметного положительного инотропного эффекта на сердце интактных животных.

Результаты этой серии экспериментов показали, что контрактура, вызванная таким раствором строфантина, у резерпинизированных животных по количеству сердечных циклов и по форме не отличалась от контрактур у интактных животных: так, число сердечных циклов с момента добавления строфантина до развития полной контрактуры у резерпинизированных животных составляло в среднем 307, а у интактных — 310.

В целом результаты опытов показали, что фармакологически обусловленное снижение содержания катехоламинов и накопление ацетилхолина у лягушек вызывало нарушение сердечно-сосудистой системы, приводящее к застойной недостаточности кровообращения. При этом уменьшается контрактурный эффект строфантина.

Исследованиями ряда авторов было показано, что предварительное введение животным резерпина, вызывающего уменьшение содержания катехоламинов в миокарде [3, 4, 5], снижает кардиотонический и терапевтический эффект сердечных гликозидов [6, 10], а при одновременном введении резерпина и сердечных гликозидов кардиотонический и, в частности, токсический эффект последних увеличивается [11, 12, 13]. На основании этого рядом авторов было высказано предположение о том, что кардиотоническое действие сердечных гликозидов осуществляется через высвобождение катехоламинов [6, 14]. Однако другая группа исследователей [15, 16] считает данное предположение необоснованным и настаивает на прямом действии сердечных гликозидов на клетки миокарда.

Поскольку в наших опытах уменьшение токсического эффекта строфантина наблюдалось при уменьшении содержания катехоламинов в миокарде, а также при создании преобладания системы ацетилхолина над системой катехоламинов, то можно полагать, что в механизме кардиотонического эффекта сердечных гликозидов играет роль именно соотношение между системами катехоламинов и ацетилхолина в миокарде.

Преобладание системы катехоламинов увеличивает эффект строфантина, а преобладание системы ацетилхолина, напротив, тормозит реализацию контрактурного эффекта строфантина.

Тот факт, что падение концентрации катехоламинов в миокарде и преобладание системы ацетилхолина приводили к недостаточности сердца и застойной недостаточности кровообращения у лягушек, согласуется с данными, полученными на млекопитающих и человеке; он соответствует представлению Ф. З. Меерсона [1, 2] о существенной роли снижения содержания катехоламинов в миокарде в развитии недостаточности

сти сердца. Это ставит на повестку дня вопрос об изучении терапевтического значения сочетания сердечных глюкозидов с такими фармакологическими факторами, которые способны увеличивать содержание катехоламинов в сердечной мышце. Исследования такого рода являются нашей дальнейшей задачей.

### В ы в о д ы

1. Истощение резервов катехоламинов в результате введения резерпина и создание преобладания системы ацетилхолина над системой катехоламинов в результате введения прозерина вызывает застойную недостаточность кровообращения у лягушек. При этом уменьшается контрактурный эффект строфантина.

2. При восполнении истощенного резерва катехоламинов в миокарде добавлением адреналина наблюдаемый контрактурный эффект строфантина восстанавливается.

Ереванский институт кардиологии  
сердечной хирургии АМН СССР

Поступило 81/II 1964 г.

Վ. Ա. ՊՈՂՈՍՅԱՆ

### ՄԵԴԻԱՏՐԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՄԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ՍՐՏԻ ԱՆՀԱՎԱՍԱՐՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՈՒՄ ԵՎ ՍՐՏԱՅԻՆ ՔԼՅՈՒԿՈՉԻԴՆԵՐԻ ՏՈՔՍԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

#### Ա մ փ ո փ ու լ մ

Ուսումնասիրված է սրտային անբավարարության առաջացման հնարավորությունը մեդիատորների փոխանակության փոփոխման պայմաններում, ինչպես նաև այդ փոփոխման ազդեցությունը գորտի սրտի ստրոֆանտինային կոնտրակտուրայի վրա:

Մեդիատորների փոխանակության փոփոխությունը առաջացված է ֆարմակոլոգիական նյութերի՝ ռեզերպինի և պրոզերինի ներարկման միջոցով (6—7-օրյա ներարկում): Հայտնի է, որ ռեզերպինի ներարկումը առաջացնում է օրգանիզմի, ինչպես նաև միոկարդի կատեխոլամինների ռեզերվի սպառում, իսկ հակախոլինէսթերազային սրբապարատ-պրոզերինի ներարկումը՝ ացետիլխոլինի քանակի ավելացում:

Մեր փորձերում ռեզերպինի և պրոզերինի ներարկման 3—4-րդ օրը կենդանիների մոտ սկսեց զարգանալ արյան շրջանառության կանգային անբավարարության երևույթներ՝ ասցիդ, հիդրոթորաքս, հիդրոպերիկարդիում: Ընդ որում կանգային երևույթներն ավելի ուժեղ էին արտահայտված ռեզերպին ներարկված կենդանիների մոտ:

Ռեզերպինի ներարկման 7-րդ և պրոզերինի ներարկման 6-րդ օրը կենդանիների իզոլացված սրտերի վրա ուսումնասիրված է սրտի ռեակտիվականության փոփոխությունը ստրոֆանտինի նկատմամբ:

էքսպերիմենտի արդյունքները ցույց են տալիս, որ ռեզերպինի մեծ դոզաների ներարկման դեպքում (1 մգ/100 գ) սրտի ցիկլերի քանակը հաշված

ստրոֆանտինի ավելացումից մինչև կոնտրակտուրայի լրիվ զարգացումը ավելանում է 43,2% -ով: Ռեզերպինի փոքր դոզաների ներարկման դեպքում սրտի ցիկլերի թիվը ավելանում է 22,7% -ով, իսկ պրոզերինի դեպքում՝ 20,5% -ով, համապատասխանաբար երկարում է և կոնտրակտուրայի զարգացման ժամանակը:

Կատեխոլամինների սպառված ռեզերվը (առաջացված ռեզերպինի ներարկմամբ) ադրենալինով վերականգնելու դեպքում ստրոֆանտինային կոնտրակտուրայի զարգացումը չի տարբերվում կոնտրոլ փորձերից: Քանի որ մեր փորձերում ստրոֆանտինի տոքսիկ էֆեկտի թուլացում նկատվում է միոկարդում կատեխոլամինների քանակի պակասեցման և ադրենալինի քանակի ավելացման դեպքում, հետևապես կարելի է ենթադրել, որ սրտային գլյուկոզիդների կարդիոտոնիկ էֆեկտի մեխանիզմում գլխավոր դեր է խաղում միոկարդի կատեխոլամինների և ադրենալինի սիստեմների միջև եղած փոխհարաբերությունը:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Меерсон Ф. З., Манухин Б. Н., Пшенникова М. Г., Розанова Л. С. Патологическая, физиологическая и экспериментальная терапия, 1963, 12, стр. 32.
2. Меерсон Ф. З., Манухин Б. Н., Пшенникова М. Г., Розанова Л. С. XXII Международный конгресс физиологов, биохимиков, фармакологов. Лейден, 1962.
3. Axelrod J., Tomchick R. Nature, v. 184, № 4701, 2027, 1959.
4. Paasonen K. M., Krager O. J. pharmac. and exper. therap., 123:2, 153, 1958.
5. Liebman J., Muskus A. J., Waud D. R. J. pharm. and exper. therap., 136:75, 1962.
6. Tanz R. D. The pharmacologie, 2 (2); 95, 1960.
7. Wollenberger A., Holle W. Monatsberichte, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. Bandt 5, Heft 1, 38, 1963.
8. Erliy D., Mendez R. Fed. proc., 22, № 2, part 1, 193, 1963.
9. Boyzig D. L., Mash B. C. Fed. proc., 22, № 2, part 1, 185, 1963.
10. Di Palma J. R. Fed. proc., 17:364, 1958.
11. Dick H., Lenox H. et al. Arch. Internat. Med., 109:503, 1962.
12. Schreder C. J., Etzl M. M. Цит. по Dick H., Lenox H. et al.
13. Lee E., Arizona P., Lown B. et el. Circul., 24:1185, 1961.
14. Cairolì V., Reilly J., Roberts J. Fed. proc., 20:122, № 1, part 1, 1961.
15. Jusuf M. S. Fed. proc., 22:185, № 2, part 1, 1963.
16. Velnosky J., Ervin K. Am. Heart J., 62:687—689, 1961.