

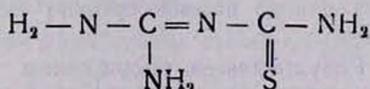
К. Н. Конторщикова, В. Н. Крылов, И. В. Мухина

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ГУТИМИНА И БУФОТИНА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ

Исследованиями последних лет установлено, что при гипоксии различного генеза снижается активность естественных антиоксидантных систем и усиливается перекисное окисление жирнокислотных остатков фосфолипидов мембран, изменяя их структурно-функциональные характеристики. Особенно критической ситуация становится при следующих за гипоксией реоксигенационных мероприятиях. В этом случае восстановленные переносчики дыхательной цепи митохондрий, накопившиеся в избытке в отсутствие кислорода, получают возможность для передачи электронов, в результате чего образуется большое количество активных форм кислорода при недостаточной антиоксидантной защите. В кардиомиоцитах это может привести к нарушению проводимости возбуждения и сократительной деятельности сердца. В связи с этим большую актуальность приобретает разработка способов коррекции свободнорадикального окисления лекарственными препаратами с ингибирующими свойствами.

В данной работе представлены результаты сравнительного изучения действия на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и сократительную функцию миокарда изолированного сердца крысы гутимина и буфотина для оценки их возможного использования в качестве ингибиторов ПОЛ.

Гутимин является соединением, синтезированным на основе тио мочевины. Наиболее вероятной структурной формулой его является



Это малотоксичное соединение, обладающее большой широтой терапевтического действия. Экспериментально установлены антигипоксические свойства гутимина. Свое защитное действие он реализует как на клеточном, так и системном уровне [1].

Буфотин—фармакологический препарат, изготовленный из яда жаб *Bufo viridis dans*, т. е. представляет собой продукт биосинтеза, в связи с чем является более естественным соединением для живого организма. Химико-технологический анализ препарата показал, что буфотин содержит адреналин, стероиды и производные индола [3]. Среди веществ стероидной природы различают стерины (холестерин; эргостерин и ситостерин) и кардиотонические вещества, имеющие высокую биологическую активность. Кардиотонические вещества жабыего яда представляют собой генины, структурно близкие к агликонам сердечных гликозидов, и являются производными циклопентанпергидрофенантрена с ненасыщенным лактонным кольцом в боковой цепи.

Экспериментально установлено, что жабий яд может применяться в терапии лучевых поражений для снятия шокогенного действия пептона и отека при различных патологиях легкого в терапии злокачественных опухолей [7]. Введение животным буфотина в концентрации 0,005—0,1 мг/кг веса вызывает повышение функциональной активности сердечно-сосудистой системы при окклюзии коронарных артерий, аритмии, кровопотере [4, 5].

Материал и методы

Исследования проводили на модели ишемии изолированного по Лангендорфу сердца нелинейных белых крыс массой 180—210 г. У интактных животных извлекали сердца под нембуталовым наркозом (25 мг/кг внутривенно), подвешивали на канюлю и перфузировали раствором Кребса-Хензеляита через аорту под постоянным давлением столба жидкости высотой 75 см при температуре 37°C в течение 15 минут. Для исследования сократительной функции сердца в полость левого желудочка вводили латексный баллончик с постоянным объемом, соединенный с прибором, измеряющим давление—механографом. На основании регистрируемых кривых определяли конечное диастолическое давление (KDD лж.) развиваемое давление ($P_{разв}$), максимальную скорость развития и падения давления, которая отражает соответственно скорость сокращения и расслабления миокарда. В контрольной серии после 15 минут перфузии сердце останавливали одновременным пережатием аорты и наружным охлаждением миокарда до 8—12°C. Ишемическая остановка длилась 90 минут, затем осуществлялась реперфузия. На 7-й минуте реперфузии регистрировали показатели сократительной функции миокарда и скорости кровотока, которую измеряли по количеству вытекающей из сердца перфузионной жидкости в 1 минуту.

Через 15 мин перфузии в аорту крыс 1 опытной серии в составе перфузата вводили гутимины в дозе 50 мг/кг, II—буфотин в дозе 10 мкг/кг; далее соблюдались условия контрольной серии.

Биохимические исследования включали определение молекулярных продуктов ПОЛ: диеновые конъюгаты (ДК) по методике И. Д. Стальной [8] и основания Шиффа (ОШ) по Fletcher [9]. Для этого сердца быстро погружались в жидкий азот и затем ткань растиралась до порошкообразного состояния.

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что реперфузия после 90 мин ишемии при температуре 8—12°C изолированного сердца крыс приводила к восстановлению сердечной деятельности в среднем на 94-й минуте после её начала. В 90% случаев к 7-й минуте реперфузии ритм и амплитуда сердцебиения оставались достоверно ниже исходной величины. Конечное диастолическое давление возрастало на 22%, что свидетельствовало о возникающей контрактуре. При этом существенно уменьшался отток перфузата из коронарных сосудов. Следует отметить, что ритм сердечных сокращений оставался в это время нерегулярным с частым возникновением экстрасистол. Для отдельных сердец наблюдалась фибрилляция с последующей остановкой.

Предварительное введение в миокард перед ишемией как гутимины, так и буфотина способствовало более быстрому восстановлению сердечной деятельности во время реперфузии, предотвращая аритмии и вызывая положительный инотропный эффект. Показано, что уже

на 2-й минуте регистрировался правильный синусовый ритм сердца. При этом кардиостимулирующее действие буфотина проявлялось в увеличении развиваемого давления, максимальных скоростях сокращения и расслабления левого желудочка. Во время реперфузии стимулирующий эффект этого препарата проявлялся в правильном синусовом ритме и в неизменяющемся оттоке перфузата. Буфотин существенно улучшал диастолические характеристики миокарда: увеличивалась скорость расслабления на 96%, уменьшалось КДД в левом желудочке. Указанные факты дают основание полагать, что буфотин снимает гипоксическую контрактуру миокарда, имеющую место у контрольных животных.

Гутимин также способствовал более полному восстановлению сердечной деятельности после окклюзии миокарда на фоне гипотермии, но кардиостимулирующие свойства его были менее выраженными, чем у буфотина. Так, скорость сокращения левого желудочка увеличивалась всего на 7%. В меньшей степени увеличивалась скорость расслабления миокарда—на 36%. Развиваемое и конечное диастолическое давление при этом существенно не менялось.

Положительный эффект исследуемых препаратов на сократительную функцию кардиомиоцитов, по всей видимости, обусловлен их мембранопротекторным действием. В изолированном сердце при отсутствии притска извне естественных антиоксидантов происходит активация ПОЛ на мембранах и соответственно изменение функционального состояния встроенных в них ферментов. При изменении активности Ca^{2+} -АТФ-азы и K^{+} — Na -АТФ-азы нарушаются процессы проведения возбуждения и сокращения кардиомиоцитов. Этот факт был установлен в ранее проведенных исследованиях [2].

Действительно, определение молекулярных продуктов ПОЛ показало (таблица), что уровень этих продуктов в опытных сериях был достоверно ниже, чем в контрольной.

Средний уровень молекулярных продуктов ПОЛ в контрольной и опытных сериях

Продукты ПОЛ	Контроль	Гутимин	Буфотин
ДК, $\mu\text{моль/г}$ ткани	147,6 \pm 21,1	84,4 \pm 17,1	97,6 \pm 15,6
ОШ, усл. ед.	14,0 \pm 2,25	4,7 \pm 1,2	6,2 \pm 0,93

Согласно представленным результатам оба испытуемых соединения обладали способностью ингибировать развитие процесса ПОЛ в кардиомиоцитах, тем самым снимая токсическое действие перекисных продуктов на мембраны и стабилизируя сократительную деятельность сердца. Механизм ингибирующего действия гутимина может быть объяснен, во-первых, его способностью как представителя класса тиомочевины «принимать» на себя свободные радикалы кислорода или липидов и, во-вторых, стабилизацией мембран [1].

Эффект буфотина обусловлен, по всей видимости, его структурным сходством с такими стероидами, как холестерин и агликоны сердечных гликозидов. Вещества, в основе которых лежит стероидно-

вый скелет, обладают тормозящим ПОЛ действием за счет стабилизации мембран [6].

Таким образом, превентивное введение в миокард изолированно-го сердца крысы гутимины или буфотина вносило определенную коррекцию в направленность метаболических и функциональных изменений, возникающих при гипоксии. По своим характеристикам эти соединения могут найти место среди других антиоксидантов.

Горьковский медицинский институт

Поступила 20/II 1989 г.

Կ. Ն. Կոնտորշիկովա, Վ. Ն. Կրիլով, Ի. Վ. Մուխինա

ԱՌՆՆՏԻ ՄԵԿՈՒՍԱՑՎԱԾ ՍՐՏԻ ԿՄԿՈՂԱԿԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԿԱՆ ԵՎ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ՎՐԱ ԳՈՒՏԻՄԻՆԻ ԵՎ ԲՈՒՖՈՏԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հստ Լանգենդորֆի հեղուկացված առնետի մեկուսացված սրտի իշեմիայի մոդելի վրա ուսումնասիրվել է գուտիմինի և բուֆոտինի ազդեցությունը: Ցույց է տրված, որ այդ դեղամիջոցների ներարկումը 50 և 10 մգ/կգ ճընշում է լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացումը և ապահովում սրտի կծկողական ֆունկցիայի ավելի լիակատար և արագ վերականգնում իշեմիկ կանգից հետո 90 ր ընթացքում ստուգիչ խմբի համեմատությամբ: Գուտիմինը և բուֆոտինը կարող են օգտագործվել որպես հակաօքսիդանտներ:

K. N. Kontorschikova, V. N. Krylov, I. V. Moukhina

The Comparative Study of the Effect of Gutimine and Bufotine on Lipids Peroxide Oxidation and Contractile Function of the Rat's Isolated Heart

The results of the investigation of gutimine and bufotine effects on the model of the rat's isolated heart ischemia, perfused according to Langendorf, are brought in the article. The preventive administration of the preparations in 50 and 1 mg/kg doses inhibited the activation of LPO and resulted in a more complete and quick recovery of the cardiac contractile function after ischemia during 30 min in comparison with the control. These preparations can be used as antioxidants.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бояринов Г. А., Гордеев А. С. Фармакология, 1986, 2, с. 91.
2. Бояринов Г. А., Конторщикова К. Н., Мухина И. В., Панкрашкина С. Г. В кн.: Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума по медицинской энзимологии. М., 1986, с. 31.
3. Крылов В. Н. В кн.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1983, с. 80.
4. Крылов В. Н., Бояринов Г. А., Косенкова И. И., Перетягин С. П., Солоцинский С. С. В кн.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1978, с. 47.
5. Крылов В. Н., Симицын Л. Н., Абрамова И. В., Ошевский Л. В. В кн.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1981, с. 23.
6. Кудрин А. Н., Коган А. Х. Кардиология, 1978, 2, с. 115.
7. Орлов Б. Н., Корнева Н. В. Успехи современной биологии, 1980, т. 89, вып. 2, с. 302.
8. Стальная И. Д. В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977.
9. Fletcher B. L. et al. Analyt. biochem., 1976, 2, 1.