

В кн.: Ученые-медики Латв.ССР—практике здравоохранения. Рига, 1973, с. 69.
10. Паевская Л. А., Азимов Ш. Т., Хашимов К. С., Урманова И. Я. В кн.: Болезни печени у детей. Ташкент, 1987, с. 81. 11. Хазанов А. И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени. М., 1968. 12. Шахтмейстер И. Я., Русский Л. И. Буробина В. А. Сов. мед., 1974, 7, с. 22. 13. Cohen S., Ward P. A., Bigazzi P. E. In: Mechanisms of cell-mediated immunity, New York, 1974, 331. 14. Cohen S., Yoshida T. In: Механизмы иммунопатологии. М., 1983, 62. 15. Tabor H., Mehler A. In: Methodes of Enzymology, New York, 1955, 2, 228. 16. Lenthard F. In: The Enzymes, New York, 1951, 1, 2, 951. 17. Remold H. G., David J. R. In: Mechanisms of cell-mediated immunity. New York, 1974, 25. 18. Yoshida T., Bigazzi P. E., Cohen S. Proc. Natl. Acad. Sci., (USA), 1973, 72, 1641.

УДК 616.12—021.2

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

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

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 отсутствии 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 свободно-радикального 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 двух препаратов: гутимина и буфотина—для оценки их возможного использования в качестве ингибиторов ПОЛ.

Материал и методы

Гутимин является соединением, синтезированным на основе тиомочевины. Это малотоксичное соединение, обладающее большой широтой терапевтического действия. Экспериментально установлены антигипоксические свойства гутимина, которые реализуются как на клеточном, так и на системном уровнях [1].

Буфотин—фармакологический препарат, изготовленный из яда жаб *Bufo viridis* dans, т. е. представляет собой продукт биосинтеза и в связи с этим является более естественным соединением для живого организма. Химико-технологический анализ препарата показал, что буфотин содержит адреналин, стероиды и производ-

ные нидола [3]. Среди веществ стероидной природы различают стерины (холестерин, эргостерин и ситостерин) и кардиотонические вещества, имеющие высокую биологическую активность. Кардиотонические вещества жабьего 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, для снятия отека при различных патологиях легкого, в терапии злокачественных опухолей [7]. Введение животным буфотина в концентрации 0,05—0,1 мг/кг вызывает повышение функциональной активности сердечно-сосудистой системы при окклюзии коронарных артерий, аритмии, кровопотере [4, 5].

Исследования проводили на модели ишемии изолированного по Лангендорфу сердца нелинейных белых крыс массой 180—210 г. У интактных животных извлекали сердце под нембуталовым наркозом (25 мг/кг внутривенно), подвешивали на кашполю и перфузировали раствором Кребса-Хензелята 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—механостроном. На основании регистрируемых кривых определяли конечное диастолическое давление (КДД), развиваемое давление ($P_{р.дв}$), 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, который измеряли по количеству вытекающей из сердца перфузионной жидкости в 1 минуту.

Через 15 минут перфузии в аорту крыс I опытной серии в составе перфузата вводили гутимин в дозе 50 мг/кг, II серии—буфотин в дозе 10 мг/кг; далее соблюдались условия контрольной серии.

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

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что реперфузия после 90 минут ишемии при температуре 8—12°C изолированного сердца крыс приводила к восстановлению сердечной деятельности в среднем на 94-й минуте после ее начала. В 90% случаев к 7-й минуте реперфузии ритм и амплитуда сердцебиения оставались достоверно ниже исходных величин. КДД 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. В отдельных случаях наблюдалась фибрилляция с последующей остановкой.

Предварительное введение в миокард перед ишемией как гутимина, 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 увели-

чении 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 миокара, 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 по сравнению с буфотином. Так, скорость сокращения левого желудочка увеличивалась всего на 7%. В меньшей степени увеличивалась скорость расслабления миокарда—на 36%. $P_{разв}$ и КДД при этом менялись незначительно.

Средний уровень молекулярных продуктов ПОЛ в контрольной и опытных сериях

Продукты ПОЛ	Контроль	Гутимин	Буфотин
ДК ($\mu\text{моль/г}$ ткани)	$147,6 \pm 21,1$	$84,4 \pm 17,1$	$97,6 \pm 15,6$
		$P_1 < 0,005$	$P_2 < 0,005$
ОШ (отн. ед.)	$11,0 \pm 2,25$	$4,7 \pm 1,2$	$6,2 \pm 0,93$
		$P_1 < 0,005$	$P_2 < 0,005$

Положительный эффект исследуемых препаратов на сократительную функцию кардиомиоцитов, по всей видимости, обусловлен их мембранным протекторным действием. В изолированном сердце при отсутствии притока извне естественных антиоксидантов происходит активация ПОЛ и, соответственно, изменение функционального состояния мембраностроенных 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 уровни этих продуктов в опытных сериях были достоверно ниже, чем в контрольной

Согласно представленным результатам оба испытуемых соединения обладают 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 его способностью встраиваться в мембрану, стабилизируя ее, или принимать на себя перекисные радикалы [1]. Эффект буфо-

тина обусловлен, по всей видимости, его структурным сходством с такими стероидами, как холестерин и агликоны сердечных гликозидов. Вещества, в основе которых лежит стеринный скелет, обладают тормозящим ПОЛ действием за счет стабилизации мембран.

Таким образом, превентивное введение в миокард изолированного сердца крысы гутимина 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 2/II 1990 г.

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

ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՔՍԻԴԱՅԻՆ ՕՔԻԴԱՅՄԱՆ ԵՎ ՄԵԿՈՆՍԱՅՎԱՅ ՍՐՏԻ ԿՍԿՈՂԱԿԱՆ ՏՈՒՆՎՅՈՒՄՆԵՐ ԿՐԱ ԳՈՒՏԻՄԻՆԻ ԵՎ ԲՈՒԳՈՏԻՆԻ ԱԶՂԵՑՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Առնետների մեկուսացված սրտի իշեմիայի մոդելի վրա ուսումնասիրվել է գուտիմինի և բուֆոտինի ազդեցությունը:

Յույց է արված, որ նշված միացությունների կանխիչ ներարկումը ճնշել է լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացման ակտիվությունը և ապահովել է սրտի կծկողական ֆունկցիայի առավել լրիվ և արագ վերականգնում: Հայտնաբերված հատկությունները թույլ են տալիս առաջարկել այդ միացությունների կիրառումը որպես հակաօքսիդանտներ:

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

Comparative Study of the Effect of Gutimine and Bufotidine on Lipid Peroxide Oxidation and Contractile Function of the Isolated Heart

The effect of gutimine and bufotidine has been studied on the model of the rat's isolated heart. It is shown, that the preventive infusion of these combinations inhibits the activation of lipid peroxide oxidation and insures a more complete and quick improvement of the contractile function of the heart, in comparison with the control. These peculiarities of the combinations allow to use them as antioxidants.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бояринов Г. А., Гордецов А. С. Фармакология, 1986, 2, с. 91.
2. Бояринов Г. А., Конторщикова К. Н., Мухина И. В. и др. В кн.: Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума по медицинской энзимологии М., 1986, с. 25.
3. Крылов В. Н. В кн.: Механизмы действия зоотоксиков. Горький, 1983, с. 51.
4. Крылов В. Н., Бояринов Г. А., Косенкова И. И., Перетягин С. П. и др. В кн.: Механизмы действия зоотоксиков. Горький, 1978, с. 83.
5. Крылов В. Н., Сеницын Л. Н., Абрамова И. В., Ошевский Л. В. В кн.: Механизмы действия зоотоксиков, Горький, 1981, с. 45.
6. Кудрин А. Н., Коган А. Х. Кардиол., 1978, 2, с. 115.
7. Орлов Б. Н., Корнева Н. В. Успехи совр. биол., 1980, 89, 2, с. 302.
8. Стальная И. Д. В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977, с. 96.
9. Fletcher B. L. et al. Analyt. Biochem., 1976, 2, 1.