

Л. А. ПОГОСЯН, Л. Г. МУТАФЯН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА ВЕЛИЧИНУ СОКРАЩЕНИЯ ГЛИЦЕРИНИЗИРОВАННЫХ ВОЛОКОН МИОКАРДА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Основными терапевтическими средствами при лечении сердечной недостаточности являются сердечные гликозиды. Однако нередко они оказываются неэффективными или малоэффективными, особенно при тяжелых формах недостаточности кровообращения, при *Cor pulmonale* [5, 10, 14, 15, 17, 20], миокардитах, общих инфарктах, тиреотоксикозе [2, 4, 10, 13]. Ареактивность к сердечным гликозидам часто приводит к усилению декомпенсации, поэтому преодоление неэффективности сердечных гликозидов является весьма важной проблемой.

Для выяснения причин ареактивности к гликозидам необходимо проследить, как меняется действие ряда гликозидов на разных стадиях недостаточности миокарда—от начала возникновения порока сердца до развития его недостаточности.

В настоящей работе приведены результаты исследований влияния ряда сердечных гликозидов на величину сокращения глицеринизированных волокон миокарда в норме и в разные сроки после коарктации аорты при острой перегрузке сердца и в стадии недостаточности миокарда по А. Л. Микаеляну [11].

Методика. В наших экспериментах глицеринизированные волокна получали по модифицированной методике Сент-Дьердьи [22].

Сокращение волокон вызывали добавлением АТФ ($5 \cdot 10^{-3}$ М). Изучали эффективность строфантина, 16-ацетилгитоксина* (291 Na_4), цимарина, гитоксигенина в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-9}$. Волокна выдерживали в растворах гликозидов в течение 20 мин. О степени сокращения волокон судили по изменению длины волокон (после добавления АТФ), под микроскопом МБС-2 с микрометрической шкалой.

Были проведены 3 серии экспериментов на 56 белых крысах, весом 150—200 г. В серии экспериментов исследовали влияние сердечных гликозидов на величину сокращения глицеринизированных волокон, полученных у интактных крыс, а во II и III сериях—на величину сокращения глицеринизированных волокон, полученных у крыс через 5 и 30 суток после коарктации аорты (аварийная стадия и стадия относительно устойчивой гиперфункции КГС по Ф. З. Меерсону [8, 9]). Коарктация аорты была воспроизведена по методике Безпак [18] в модификации Когана [3].

Наличие гипертрофии определяли по величине относительного веса сердца. Проводилось также гистологическое исследование миокарда.

* Препарат синтезирован в ГДР.

Результаты и обсуждение. Данные о влиянии сердечных гликозидов на величину сокращения глицеринизированных волокон в норме и при коарктации аорты представлены в табл. 1. Из приведенных данных следует, что у интактных крыс в контроле величина сокращения волокон составляет 30% исходной длины, а при добавлении в среду сердечных гликозидов—44—35%, т. е. в присутствии гликозидов сокращение волокон на 46—15% больше по сравнению с контролем: цимарин—46% ($P < 0,001$), гитоксигенин—31% ($P < 0,001$), строфантин—15% ($P < 0,001$). Величина сокращения волокон в присутствии 16-ацетилгитоксина не отличается от контрольных данных.

Таблица 1

Влияние сердечных гликозидов на величину сокращения глицеринизированных волокон в норме и при коарктации аорты (в %)

Препараты Группа животных	Контроль	Цимарин	Гитоксигенин	16-ацетил-гитоксин (291 Na ₄)	Строфантин
Норма	30,1±1,0	44±1,7 $P < 0,001$ (1.10 ⁻⁹ М)*	40,6±1,6 $P < 0,001$ (1.10 ⁻⁶ М)	28,6±1,4 $P > 0,05$ (1.10 ⁻⁵ М)	34,7±0,8 $P < 0,001$ (1.10 ⁻⁷ М)
Через 5 суток после коарктации аорты	18,7±1,1	37,1±1,1 $P < 0,001$ (1.10 ⁻⁸ М)	27,7±0,9 $P < 0,001$ (1.10 ⁻⁸ М)	30,2±1,0 $P < 0,001$ (1.10 ⁻⁷ М)	28,9±1,1 $P < 0,001$ (1.10 ⁻⁸ М)
Через 30 суток после коарктации аорты	31,4±0,8	33,4±1,0 $P > 0,05$ (1.10 ⁻⁷ М) 1.10 ⁻⁸ М)	35±1,0 0,001< $< P < 0,01$ (1.10 ⁻⁹ М)	33,4±1,1 $P > 0,05$ (1.10 ⁻⁶ М)	31,9±0,9 $P > 0,05$ (1.10 ⁻⁹ М)

* Приведены наиболее эффективные концентрации.

У животных в аварийной стадии КГС (период острой перегрузки сердца по А. Л. Микаеляну) относительный вес сердца увеличивается в среднем на 40%, и 24% животных погибают на 2—4-е сутки после коарктации аорты с явлениями острой недостаточности сердца. В этой стадии величина сокращений глицеринизированных волокон падает почти на 40% по сравнению с контролем.

На фоне уменьшения величины сокращений волокон эффект всех сердечных гликозидов резко возрастает: так, в присутствии цимарина сокращение волокон примерно в два раза больше по сравнению с контролем, 16-ацетилгитоксина—61% ($P < 0,001$), строфантина—54% ($P < 0,001$), гитоксигенина—48% ($P < 0,001$).

У животных в стадии относительно устойчивой гиперфункции КГС (стадия недостаточности миокарда по А. Л. Микаеляну) относительный вес сердца увеличивается в среднем на 59%. Величина сокращений глицеринизированных волокон в этой стадии повышается по сравнению со стадией острой перегрузки сердца в среднем на 68% и незначительно

увеличивается по сравнению с данными интактных животных. При таком восстановлении сократимости глицеринизированных волокон наблюдается уменьшение эффекта сердечных гликозидов. Укорочение волокон в присутствии гитоксигенина на 11% больше по сравнению с контролем, а в присутствии остальных гликозидов лишь незначительно больше ($P > 0,05$).

Таким образом, у интактных крыс из 4 использованных сердечных гликозидов только цимарин, гитоксигенин и строфантин усиливают сократимость глицеринизированных волокон, причем наиболее эффективен цимарин, а 16-ацетилгитоксин неэффективен.

У животных с коарктацией аорты в состоянии острой перегрузки сердца все испытанные гликозиды, особенно цимарин, усиливают сократимость миокардиальных волокон.

В стадии недостаточности миокарда эффективность гликозидов падает и лишь гитоксигенин дает небольшое усиление сокращения волокон. Максимальная эффективность для всех гликозидов наблюдается в состоянии острой перегрузки сердца, характеризующейся резким падением сократимости глицеринизированных волокон [6, 16, 19, 21].

Было отмечено [6], что потенцирующее сокращение действие строфантина оказывается более выраженным на глицеринизированных волокнах, полученных из сердца кроликов через 7—10 дней после создания стеноза устья аорты, т. е. при резкой потере способности волокон к сокращению.

Полученные нами данные позволяют отметить, что изменение эффекта гликозидов в норме и при коарктации аорты связано со структурной особенностью каждого гликозида. Известно, что носителем биологической активности гликозидов является генин, а присоединение сахара усиливает кардиотоническое действие его. Из гликозидов наиболее активны монозиды (конваллотоксин, убаин, цимарин).

Биологическая активность гликозидов в основном определяется наличием ненасыщенного лактонного кольца в молекуле генинов, структурные изменения—насыщение лактонного кольца, изменения положения двойных связей—приводят к значительному ослаблению или даже полному прекращению специфического действия гликозидов. В активности гликозидов определенную роль играет также присутствие гидроксильных групп при углероде C_3 , C_{14} молекулы генинов (с увеличением количества ОН групп в молекуле действие гликозидов усиливается). Не менее важную роль играют и другие активные группы—альдегидная, спиртовая, а также пространственное расположение этих групп. Как и следовало ожидать, у интактных крыс и крыс с коарктацией аорты в состоянии острой перегрузки сердца наиболее эффективен цимарин (монозид). Однако в стадии недостаточности миокарда как цимарин, так и строфантин и 16-ацетилгитоксин оказались неэффективными. Только гитоксигенин частично сохранил свой эффект. Эти факты согласуются с данными о снижении эффекта строфантина на сократительных белках и глицеринизированных волокнах [6].

Изменения эффективности действия сердечных гликозидов на глицеринизированных волокнах обусловлены нарушениями обмена веществ и баланса электролитов в миокарде, возникающими вследствие коарктации аорты и приводящими к изменениям отдельных реакций сократительного процесса и сократительного аппарата.

В частности, в последних работах [1, 7] придается большое значение сдвигам в структуре сократительного аппарата и миофибриллярных белков в механизме усиления эффекта сердечных гликозидов. С этой точки зрения важен учет структурных особенностей применяемых гликозидов. В этом случае приобретают значение изменения активных групп молекулы генинов, с чем может быть связано различие в эффективности гликозидов в разные периоды развития недостаточности сердца.

В ы в о д ы

1. У нормальных крыс цимарин, гитоксигенин и строфантин усиливают сокращение глицеринизированных волокон миокарда. Самый эффективный из них—цимарин. Новый гликозид 16-ацетилгитоксин неэффективен.

2. У животных с коарктацией аорты в состоянии острой перегрузки сердца все гликозиды эффективны и вызывают более значительное усиление сокращения глицеринизированных волокон, чем у интактных крыс. Самым активным гликозидом оказался цимарин.

3. У животных с коарктацией аорты в стадии недостаточности миокарда эффективность гликозидов падает—из испытуемых гликозидов только гитоксигенин вызывает небольшое усиление сокращений глицеринизированных волокон миокарда.

Институт кардиологии
МЗ Арм. ССР

Поступило 20.XI 1969 г.

Լ. Ա. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Լ. Գ. ՄՈՒՏԱՅՅԱՆ

ՄՐՏԱՅԻՆ ԳԼԻԿՈԶԻԴՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ
ԳԼԻՑԵՐԻՆԱՑՎԱԾ ՄԿԱՆԱԹԵԼԵՐԻ ԿՑԿՈՂԱԿԱՆ ՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ
ՎՐԱ ՆՈՐՄԱՅՈՒՄ ԵՎ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՅՈՒՄ

Բոլոր օգտագործվող սրտային գլիկոզիդները առաջացնում են սրտամկանի գլիցերինացված մկանաթելերի կծկողական ունակության զգալի մեծացում՝ սրտի սուր գերծանրաբեռնվածության ստադիայում: Այս ստադիան բնորոշվում է մկանաթելերի կծկողական ունակության խիստ անկմամբ:

Սրտամկանի անբավարարության ստադիայում, մկանաթելերի կծկողական ունակության վերականգնման դեպքում, նկատվում է գլիկոզիդների էֆեկտիվության անկում:

L. A. POGOSIAN, L. G. MUTAFIAN

EFFECT OF CARDIAC GLYCOSIDES ON CONTRACTIBILITY OF GLYCERIZED FIBRES OF THE MYOCARDIUM UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

S u m m a r y

All the cardiac glycosides used in the investigation bring about a considerable increase in contractibility of myocardial glycerized fibres on an acute overload of the heart, characterized by an abrupt lowering of contractibility of the fibres.

On myocardial incompetency, when the fibre contractibility is regained, the efficiency of glycosides drops.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бай Н. В., Кошкарян А. О., Мартirosян И. О. II Всесоюзный биохимический съезд. Тезисы секц. сообщений. 9 секция биохимии мышц, 1969, 61—62.
2. Глухеньки Т. Т. Труды VII съезда терапевтов Укр. ССР (3—8 июня 1957 г.), М., 1962, 79.
3. Коган А. Х. Бюлл. экспериментальной биологии и медицины, 1961, 1, 112.
4. Кун И. С., Островская В. И., Мазель Г. С. Сердечная недостаточность. 1966, 96.
5. Ланг Г. Ф. Руководство по внутренним болезням. М., 1958, 6.
6. Мартirosян И. О. О молекулярных механизмах действия строфантина-К на сократительный аппарат миокарда. Дисс., Ереван, 1969.
7. Мартirosян И. О., Оганесян С. С. I Респуб. сессия по общим вопросам молекулярной биологии и биофизики. Тез. докладов, Ереван, 1967.
8. Меерсон Ф. З. Миокард при гипертрофии и недостаточности сердца, М., 1965.
9. Меерсон Ф. З. Гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца. М., 1968.
10. Межебовский Р. Г. Лечение и профилактика сердечной недостаточности. М., 1963.
11. Микаелян А. Л. Кровообращение, АН Арм. ССР, 1969, 2, 2.
12. Абиндер А. А., Тополянский В. В. Кровообращение, АН Арм. ССР, 1969, 5, 21.
13. Тареев Е. М. Внутренние болезни, М., 1957.
14. Чернов В. И. Научные труды членов Львовского обл. терапев. общества, 1961, 1, 237.
15. Чернов В. И. Автореферат доктор. диссертации, Киев, 1962.
16. Benson et al. Circul. Res. 1958, 6, 122.
17. Bertlung E. et al. Am. J. cardiol, 1963, 11, 4, 477.
18. Beznak M. J. J. Physiol, 1960, 150, 251.
19. Bing K., Kako K. Circulat, 1961, 24, 2, part II, 483.
20. Friend D. G. New England J. med. 1962, 266, 6, 300.
21. Miyara M. Japan. circul. J. (Engl.) 1962, 26, 8.
22. Szent-Gyorgyi A. Biol. Bull., 1949, 96, 140.