

Вплив строфантину на фосфорний обмін у серцевому м'язі щурів при різних вихідних функціональних станах організму

Н. М. Дмитрієва

В раніше проведених дослідженнях (Дмитрієва; Дмитрієва і Кременуло) показана залежність впливу серцевих глікозидів від вихідного функціонального стану організму тварин. Так, в умовах тривалого фармакологічного сну підвищується чутливість до серцевих глікозидів; при посиленні збуджувального процесу в центральній нервовій системі чутливість до серцевих глікозидів знижується. При кисневій недостатності реакція залежить від ступеня гіпоксії: при помірній формі гіпоксії (зниження барометричного тиску до 450 мм рт. ст., утворення 15—25% MetHb) відзначається зниження чутливості організму тварин до серцевих глікозидів. В умовах же вираженої гіпоксії (зниження барометричного тиску до 267 мм рт. ст., утворення 40—45% MetHb) чутливість до серцевих глікозидів значно підвищується. При вираженій експериментальній гіпотермії (зниження ректальної температури нижче від 27°) підвищується чутливість тварин до строфантину, еризиміну.

Встановлено, що в зміні чутливості організму тварин до серцевих глікозидів відіграє певну роль порушення вуглеводно-фосфорного обміну.

Вміст макроергічних фосфорних сполук у міокарді під впливом терапевтичних доз серцевих глікозидів змінюється незначно (Мельникова, Ангарська, Волленбергер та ін.).

Застосування радіоактивних ізотопів дає можливість одержати більш точні дані про інтенсивність обміну макроергічних фосфорних сполук і про вплив серцевих глікозидів на цей процес. Так, Альстром (1954), Ангарська (1955) в експерименті виявили підвищення інтенсивності обміну фосфорних сполук в міокарді під впливом терапевтичних і субтоксичних доз серцевих глікозидів.

Ми досліджували інтенсивність обміну фосфорних сполук у серцевому м'язі за допомогою P^{32} при застосуванні строфантину в умовах різного вихідного функціонального стану організму тварин.

Методика досліджень

Досліди провадилися на білих щурах вагою 130—170 г на різному фоні:

1. Посилення гальмівного процесу центральної нервової системи застосуванням фармакологічного сну; сон тривалістю 16—18 год. на добу викликали у тварин, що знаходилися у затемненому приміщенні з температурою повітря 14—16°, введенням під шкіру снотворних (барбітал, мединал в суміші з уретаном) двічі на добу протягом п'яти днів.

2. Посилення збуджувального процесу (підшкірне введення натробензойної солі кофеїну в дозі 1 мг/кг).

3. Застосування експериментальної гіпотермії, яку викликали введенням нейро-

плегічної речовини — аміназину з наступним охолодженням тварин до 19—22° ректальної температури.

Радіоактивний фосфор у вигляді $\text{Na}_2\text{HPO}_4^{32}\text{O}_4$ з розрахунку 8—10 мкК вводили тваринам внутріочеревинно і через певний проміжок часу (0,5; 1; 2; 4; 6; 24 год.) виймали серце з грудної порожнини для відповідних дослідів. Одноразово в дослід брали чотири-п'ять щурів. Після відділення тканини для мінералізації і визначення радіоактивності загального фосфору решту серцевого м'яза поміщали в охолоджений 4%-ний розчин трихлороцтової кислоти, через 10 хв. відфільтровували і в безбілковому фільтраті визначали неорганічний фосфор (P_0); фосфор після семихвилинного гідролізу в 1-н. HCl при 100°С; фосфор кислоторозчинної фракції — шляхом мінералізації в H_2SO_4 в присутності H_2O_2 —безбілкового фільтрату і загальний фосфор серцевого м'яза після мінералізації.

Кількісне визначення фосфору провадилося колориметрично за методом Фіске і Суббароу. Для обчислення радіоактивності на алюмінієвій мішені наносили проби загального фосфору, одержаного з тканини серця, і кислоторозчинної фракції; в частині дослідів визначали радіоактивність тканини серцевого м'яза. Радіоактивність вимірювали за допомогою апарата типу «Б». Всі виміри провадились з внесенням поправок на радіоактивний розпад.

Питому активність обчислювали за формулою:

$$A_1 = M/m,$$

де A_1 — кількість підрахованих імпульсів,

m — вміст фосфору в суспензії.

Питому активність перераховували щодо всього фосфору серцевого м'яза і виражали в процентах.

Досліди проведені на 235 щурах.

Результати досліджень

Вміст фосфорних сполук в м'язі серця в групі контрольних тварин відповідав літературним даним. Кількість неорганічного фосфору коливалася в межах 29,6—53 мг%; фосфору кислоторозчинної фракції — 103—179 мг%; загального фосфору — 216—304 мг%.

При введенні строфантину в терапевтичних дозах змін у вмісті фосфору в міокарді щурів ми не виявили. Коливання кількості фосфорних сполук залишалися в межах нормальних величин.

Вміст фосфорних сполук у серцевому м'язі щурів при посиленні збуджувального процесу, фармакологічному сні і експериментальній гіпотермії також залишається в межах нормальних величин.

Введення строфантину в цих умовах залишає без змін загальний вміст фосфору, але при застосуванні строфантину на фоні гальмування центральної нервової системи й експериментальної гіпотермії відзначається деяке збільшення кількості неорганічного фосфору.

В першій групі дослідів визначали інтенсивність фосфорного обміну в серцевому м'язі контрольних тварин. Визначення, які провадились через 0,5; 1; 2; 4; 6 і 24 год., показали, що радіоактивність фосфору в м'язі серця підвищується, досягаючи максимуму приблизно через дві години, зберігається на близькому до цього рівні до четвертої години, знижується до шостої години і через 24 год. активність менша, ніж була спочатку (рис. 1).

Дані, одержані нами у контрольних тварин, близькі до літературних (Ангарська, Леонова, Городиська, Гродзенський та ін.).

При підшкірному введенні строфантину в терапевтичних дозах характер включення радіоактивного фосфору дещо змінюється. Через 30 хв. у піддослідних тварин відзначається велика радіоактивність фосфору в порівнянні з контрольними тваринами. Через 2 год. різниця в радіоактивності збільшується на 50—60% порівнюючи з вихідною величиною. Більш стрімке підвищення кривих радіоактивності і більш круте падіння після максимуму вказують на більшу інтенсивність фосфорного обміну після введення строфантину (рис. 1).

Оскільки максимум радіоактивності через 0,5 год. На підставі одержаних даних кількість включення P^{32} ; досягнення максимуму активності через 2 год. і за швидкого відділення радіоактивного фосфору.

В умовах підвищення збуджувального процесу в серці за допомогою строфантину радіоактивний фосфор включався в м'яз шурів через півгодини після введення дещо зростає (на 25—30%) порівняно з вихідною величиною. При застосуванні строфантину в умовах гіпотермії радіоактивність фосфору збільшується на 25—30% у порівнянні з вихідною величиною. Після закінчення експерименту кількість фосфору, що включився, ще відбувається зниження.

В умовах тривалого збудження відзначається більш швидке включення фосфору в м'яз шурів, однак після закінчення експерименту кількість включеного фосфору зменшується на 30% менше; в дальш

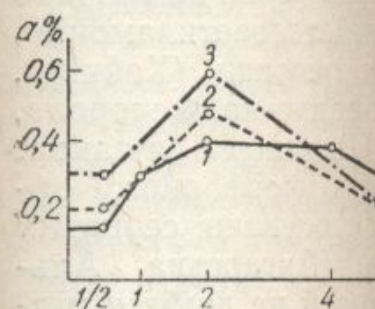


Рис. 2. Динаміка включення радіоактивного фосфору в м'яз шурів при дії строфантину. 1 — контроль, 2 — збудження центральної нервової системи, 3 — дія строфантину. Решта позначень такі ж, як на рис. 1.

ного фосфору, однак після закінчення експерименту кількість включеного фосфору зменшується на 30% менше; в дальш

Строфантин у цих умовах підвищує включення P^{32} , але в точці максимуму активності різниця порівнянні з контролем зменшується. З наведених даних видно, що в умовах гіпотермії активізується включення фосфору в м'яз шурів, однак після закінчення експерименту кількість включеного фосфору зменшується на 30% менше; в дальш

Оскільки максимум радіоактивності спостерігається через 2 год. і помітне зниження настає через 6 год., ми в дальшому визначали радіоактивність через 0,5; 2; 6 год. і в частині дослідів також через 24 год. На підставі одержаних даних можна до деякої міри судити про швидкість включення P^{32} ; оцінити інтенсивність включення можна за досягненням максимуму активності через 2 год. і за швидкістю виділення радіоактивного фосфору.

В умовах підвищення збуджувального процесу включення радіоактивного фосфору через півгодини після введення дещо зростає (на 15—20%), максимальний вміст P^{32} також трохи вищий від нормальних величин. При застосуванні в цих умовах строфантину включення фосфору збільшується на 25—30% у порівнянні з вихідною величиною. Підвищується також кількість радіоактивного фосфору в точці максимуму й швидше відбувається зниження радіоактивності (рис. 2).

В умовах тривалого гальмування центральної нервової системи відзначається більш активне включення фосфору, ніж у тварин контрольної групи, однак дальше нарощування радіоактивності відбувається повільніше, і максимальна кількість P^{32} через 2 год. була на 25—30% менше; в дальшому радіоактивність знижується ще повільніше і через 24 год. залишається в 3—4 рази вищою від контрольних величин.

При введенні в цих умовах строфантину мало змінюється швидкість включення P^{32} , але через 2 год. радіоактивність значно зростає і більш ніж у 2,5 рази перевищує контрольні величини. Слідом за цим відзначається більш швидке зниження активності через 6 год., до слідів—через 24 год. (рис. 3).

При експериментальній гіпотермії спостерігається більш активне включення радіоактивного фосфору, однак максимальні величини активності через 2 год. значно менші від контрольних величин. Відмічається також і повільніше зниження радіоактивності (рис. 4).

Строфантин у цих умовах майже не змінює швидкості включення P^{32} , але в точці максимуму підвищує в 2,6 рази вихідні величини при гіпотермії. Зниження радіоактивності відбувається трохи активніше в порівнянні з контрольними дослідями (рис. 4).

З наведених даних видно, що введення строфантину в умовах гальмування центральної нервової системи, а також при експериментальній гіпотермії активізує фосфорний обмін в більшій мірі, ніж у звичайних умовах і при підвищенні збуджувального процесу.

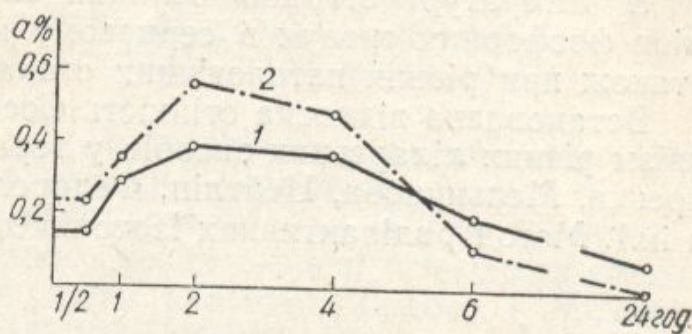


Рис. 1. Динаміка включення P^{32} в серцевий м'яз щурів при дії строфантину.

По вертикалі—активність в процентах до загального фосфору міокарда; по горизонталі—час у годинах. Відносна активність P^{32} показана в процентах: 1—контроль, 2—при дії строфантину.

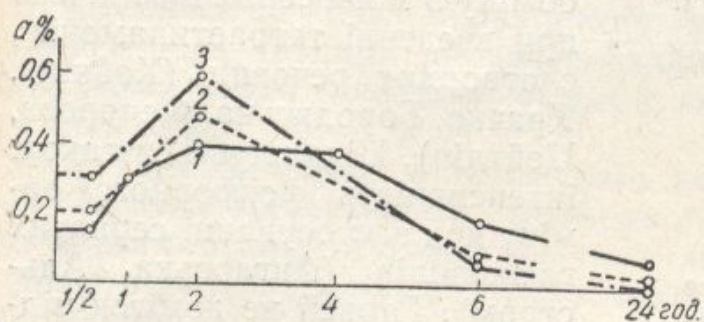


Рис. 2. Динаміка включення P^{32} в серцевий м'яз щурів при дії строфантину в умовах підвищення збуджувального процесу в центральній нервовій системі.

1—контроль, 2—збудження центральної нервової системи, 3—дія строфантину в умовах збудження центральної нервової системи.

Решта позначень такі самі, як і на рис. 1.

Решта позначень такі самі, як і на рис. 1.

Решта позначень такі самі, як і на рис. 1.

Решта позначень такі самі, як і на рис. 1.

На прискорення фосфорного обміну вказують більш стрімке підвищення кривих, вищий максимум радіоактивності і більш крутий спуск кривих після максимуму.

Обговорення результатів досліджень

В літературі зібрано великий експериментальний матеріал про вміст фосфорних сполук в серцевому м'язі різних нормальних тварин, а також при різних патологічних станах і при дії хімічних речовин.

Встановлена відносна стійкість фосфорних сполук при впливі на організм різних лікарських засобів у терапевтичних дозах (Райскіна, Анггарська, Мельникова, Цейтлін, Федорова, Кімура, Волленбергер, Ніхон та ін.). Метод радіоактивних ізотопів дає можливість судити про інтенсивність обміну фосфору. Так,

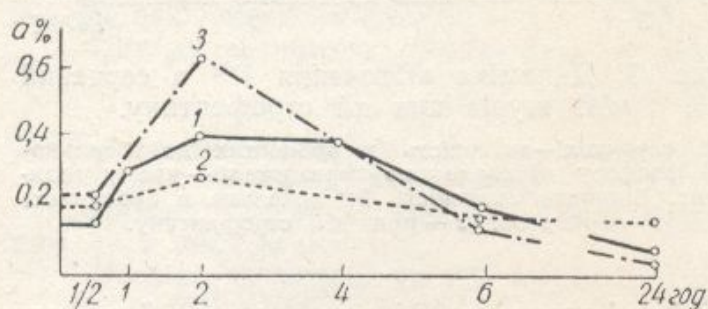


Рис. 3. Динаміка включення P^{32} в серцевий м'яз щурів при дії строфантину в умовах посилення гальмівного процесу в центральній нервовій системі.

1 — контроль, 2 — гальмування центральної нервової системи, 3 — дія строфантину в умовах гальмування центральної нервової системи. Решта позначень такі самі, як і на рис. 1.

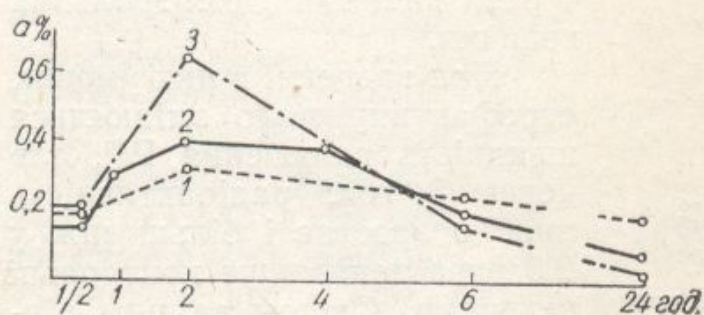


Рис. 4. Динаміка включення P^{32} в серцевий м'яз щурів при дії строфантину в умовах гіпотермії.

1 — контроль, 2 — гіпотермія, 3 — дія строфантину в умовах гіпотермії. Решта позначень такі самі, як і на рис. 1.

Нас цікавило, в якій мірі і як змінюватиметься дія строфантину на обмін фосфорних сполук при різних вихідних станах організму. Як і треба було чекати, є певні особливості в прояві дії строфантину залежно від вихідного функціонального стану організму.

Так, при стані організму, який характеризується підвищенням збуджувального процесу в центральній нервовій системі і підвищенням фосфорного обміну в м'язі серця, терапевтичні дози строфантину посилюють інтенсивність фосфорного обміну в серцевому м'язі щурів, що треба розглядати як позитивний вплив серцевого глюкозиду.

При вихідних станах організму, коли фосфорний обмін в м'язі сер-

цевого м'яза знижений (гіпотермія), терапевтичний обмін у серці значно перевищує порівнянні з нормальною активністю. Видно, що при вираженій фінансовій зростає.

Волленбергер може розвиватися слідком порушенню. На це вказує порівняння аденозину гер, 1949; Едмунд. Можна вважати, що фосфорний обмін в умовах експерименту серцевого м'яза, що регулюють розпад макро-

Сповільнення фосфорного обміну в м'язі серця відзначено при введенні тетраетиламоцію, снотворних речовин (Хайкіна, Крачко, Городиська, Федорова, Цейтлін). Підвищується також інтенсивність фосфорного обміну при застосуванні серцевих глюкозидів (Анггарська, Альстром). Гарвей не домігся підвищення інтенсивності обміну при введенні дигітоксину.

Дані наших експериментів підтверджують, що строфантин у терапевтичних дозах активізує інтенсивність обміну фосфорних сполук в серцевому м'язі щура.

ця знижений (гіпотермія), терапевтичний обмін у серці значно перевищує порівнянні з нормальною активністю. Видно, що при вираженій фінансовій зростає.

Волленбергер може розвиватися слідком порушенню. На це вказує порівняння аденозину гер, 1949; Едмунд.

Можна вважати, що фосфорний обмін в умовах експерименту серцевого м'яза, що регулюють розпад макро-

1. При стаціонарному збуджувальному процесі інтенсивність обміну строфантин 1 мг/кг ваги тварини в серцевому м'язі на 15—35%.

2. При посиленні збуджувального процесу в центральній нервовій системі інтенсивність обміну строфантину в серці, перевищує підвищення.

3. В умовах зниження збуджувального процесу частку трохи перевищує контрольних вивідів. Строфантин досягає максимуму (визначення чини), тобто при контрольних дослід-

Анггарська
Анггарська
біохіміков і фар
Городиська
Доклади АН ССРСР
Гродзенський
Дмитрієв
макологів. Тезиси
Дмитрієв
судистий системи.
Леоніда Б
гов. Тезиси доклад

ця знижений (тривале гальмування центральної нервової системи і гіпотермія), терапевтичні дози строфантину також стимулюють фосфорний обмін у серцевому м'язі, однак інтенсивність обміну в цих умовах значно перевищує фізіологічні норми і збільшується в 2,5—3 рази в порівнянні з вихідними величинами. Як можна розглядати процес надмірної активізації обміну? З раніше проведених наших досліджень видно, що при тривалому гальмуванні центральної нервової системи і вираженій формі гіпотермії чутливість серцевого м'яза до строфантину зростає.

Волленбергер вказує на те, що недостатність серцевої діяльності може розвиватися і без змін макроергічних фосфорних сполук, а є наслідком порушення використання продукрованої при їх розпаді енергії. На це вказує той факт, що у великих дозах серцеві глюкозиди стимулюють аденозинтрифосфатну активність (Газелін, Грабер і Мюнхенгер, 1949; Едман, 1951; Мельникова, 1956 та ін.).

Можна вважати, що, незважаючи на значне підвищення інтенсивності фосфорного обміну в серцевому м'язі щурів при введенні строфантину в умовах тривалого гальмування центральної нервової системи й експериментальної гіпотермії, це не робить позитивного впливу на серцевий м'яз, очевидно, в зв'язку з порушенням інтимних механізмів, що регулюють серцеву діяльність, зокрема використання енергії при розпаді макроергічних фосфорних сполук.

Висновки

1. При стані організму, який характеризується посиленням збуджувального процесу в центральній нервовій системі, підвищується інтенсивність обміну фосфорних сполук в серцевому м'язі щурів.

Строфантин при підшкірному введенні в терапевтичних дозах 1 мг/кг ваги тварини збільшує включення радіоактивного фосфору в серцевому м'язі, підвищує обмін у порівнянні з вихідною величиною на 15—35%.

2. При посиленні наркотичного гальмування в центральній нервовій системі інтенсивність фосфорного обміну знижується. Введення строфантину в цих умовах підвищує активність обміну фосфору в м'язі серця, перевищуючи в 2,5 рази вихідні величини при максимальному підвищенні.

3. В умовах експериментальної гіпотермії включення фосфору спочатку трохи підвищується, але в наступні години значно відстає від контрольних величин і на 30—40% нижче від максимуму.

Строфантин у цих умовах підвищує включення фосфору, яке досягає максимуму через дві години (в 2,6 рази вище від вихідної величини), тобто прискорює фосфорний обмін більш виразно, ніж у контрольних дослідах.

ЛІТЕРАТУРА

- Ангарская М. А., Фармакология и токсикология, 6, 3, 1943.
Ангарская М. А. и Соколов В. Е., V съезд Укр. общества физиологов, биохимиков и фармакологов. Тезисы докладов, 1956.
Городисская Г. Я., Нейман М. Б., Рыбакова С. И., Шноль Р. Б., Доклады АН СССР, 69, 6, 1949.
Гродзенский А. и Ильина Л., Физиол. журн. СССР, XXIX, 4, 1940.
Дмитриева Н. М., VIII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов. Тезисы докладов, 1955; Фармакология и токсикология, 4, 1958.
Дмитриева Н. М. и Крементуло В. А., в сб. «Патология сердечно-сосудистой системы в клинике и эксперименте», Киевский мед. ин-тут, 1956.
Леонова Е. Ф., V съезд Укр. общества физиологов, биохимиков и фармакологов. Тезисы докладов, 1956.

- Мельникова В. Ф., в сб. «Патология сердечно-сосудистой системы в клинике и эксперименте», Киевский мед. ин-тут, 1956.
 Райскина М. Е., Бюлл. exper. биол. и мед., 41, 3, 1956; 41, 5, 1956.
 Фадеева Н. А., Журн. высшей нервной деятельности, 1, 2, 1951.
 Федорова Н. А., Вопросы мед. химии, III, 4, 1957.
 Федоров В. К., Журн. высшей нервной деятельности, 1, 2, 1951, III, 4, 1953 и VI, 1, 1954.
 Хайкина Б. и Крачко Л., VIII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов. Тезисы докладов, 1955.
 Цейтлин А. А., Вопросы мед. химии, II, 5, 1956.
 Черкес А. И., в сб. «Патология сердечно-сосудистой системы в клинике и эксперименте», Киевский мед. ин-тут, 1956.
 Alström, Acta med. Scand., 148, 6, 1954.
 Edman, Experientia, VII, 2, 1951.
 Harvey, Am. Journ. Physiol., 183, 559, 1955.
 Heselip, Graber, Münchenger, Experientia, V, 1, 1949.
 Nicholson, Fol. Pharmacol. Japan, 50, 4, 1954.
 Wollenberger, Am. Journ. Physiol., 150, 1947; Am. Journ. Pharmacol., Exper. Therap., 105, 3, 1953.

Київський медичний інститут
 ім. акад. О. О. Богомольця,
 кафедра фармакології.

Надійшла до редакції
 10.X 1958 р.

Влияние строфантина на фосфорный обмен в сердечной мышце крыс при различных исходных функциональных состояниях организма

Н. М. Дмитриева

Резюме

Проведены исследования интенсивности обмена фосфорных соединений сердечной мышцы крыс с помощью P^{32} при действии строфантина в условиях различного исходного функционального состояния организма животных.

Опыты проводились на белых крысах весом 130—170 г на фоне: усиления тормозного процесса центральной нервной системы (фармакологический сон); усиления возбуждательного процесса и экспериментальной гипотермии.

Радиоактивный фосфор в виде $Na_2HP^{32}O_4$ из расчета 8—10 мкК вводился животным внутрибрюшинно. Определение радиоактивности, произведенное через 0,5; 1; 2; 4; 6 и 24 часа показало, что радиоактивность фосфора мышцы сердца возрастает, достигая максимума к двум часам, держится на близком к нему уровне до четырех часов, снижается к шести часам, и через 24 часа становится меньше начальной.

При подкожном введении строфантина в дозах 1 мг/кг веса крысы характер включения радиоактивного фосфора изменяется. Через 30 минут отмечается высокая радиоактивность фосфора по сравнению с соответствующими показателями у контрольных животных, через два часа разница в радиоактивности возрастает на 50—60% по сравнению с исходной величиной. Более крутой подъем кривых радиоактивности и более крутое падение после максимума указывают на большую интенсивность фосфорного обмена после введения строфантина.

При состоянии организма, характеризующемся усилением возбуждательного процесса в центральной нервной системе, повышается интенсивность обмена фосфорных соединений в сердечной мышце крыс. Строфантин на этом фоне повышает включение радиоактивного фосфо-

ра в мышцу сердца, увеличивая обмен фосфора по сравнению с исходной величиной на 15—35%.

При усилении тормозного процесса в центральной нервной системе отмечается снижение интенсивности фосфорного обмена. Введение строфантина в этих условиях значительно повышает интенсивность обмена фосфора в мышце сердца, превышая в 2,5 раза исходные величины при максимальном подъеме.

В условиях экспериментальной гипотермии включение фосфора в начальном периоде несколько повышается, но в последующие часы отстает от контрольных величин, оставаясь на 30—40% ниже максимума.

Строфантин в этих условиях увеличивает включение фосфора, которое достигает максимума через два часа в 2,6 раза выше по сравнению с исходной, т. е. значительно ускоряет фосфорный обмен, чем в контрольных исследованиях.

Исходное состояние организма оказывает влияние на действие строфантина на обмен фосфора в сердечной мышце крыс.

Effect of Strophanthin on Phosphorus Metabolism in the Rat Myocardium in Various Initial Functional States of the Organism

N. M. Dmitrieva

Summary

The author investigated the intensity of the metabolism of phosphorus compounds in the myocardium of rats by means of P^{32} with the influence of strophanthin under conditions of an augmented inhibitory process of the central nervous system (pharmacological sleep), an elevated excitation process and experimental hypothermia. Subcutaneous injection of strophanthin in doses of 1 mg per kg of body weight of the rat was found to increase radioactive phosphorus incorporation in the myocardium by 15—35 per cent. With intensification of the inhibitory process in the central nervous system a diminution of phosphorus metabolism intensity was noted. Strophanthin administration under these conditions considerably enhances P^{32} incorporation, the initial values being raised by a factor of 2.5.

Under conditions of experimental hypothermia P^{32} incorporation rises at the beginning, but subsequently lags beyond the control figures by 30—40 per cent. Strophanthin increases the incorporation of radioactive phosphorus under these conditions to 2.6 times as high as in the controls.

The initial state of the organism exerts an influence on the effect of strophanthin on the phosphorus metabolism in the rat myocardium.