

До механізму кардіотонічного ефекту серцевого глюкозиду гофрузиду

В. Г. Дужак

Кафедра фармакології Київського медичного інституту ім. акад. О. О. Богомольця

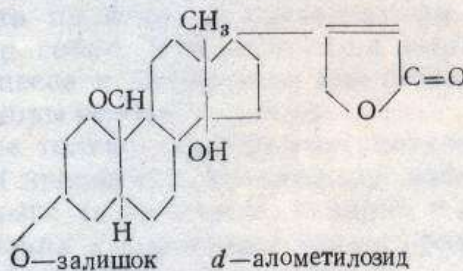
В основі фармакологічної дії серцевих глюкозидів лежить специфічний вплив їх на серцевий м'яз (позитивна інотропна, негативна хроно- і дромотропна дія). Провідна роль у цьому впливі належить кардіотонічному ефекту, характер і сила якого залежать від фізико-хімічних і загальнофармакологічних властивостей того чи іншого серцевого глюкозиду. Тому при вивченні і порівнянні фармакодинаміки нових препаратів з групи серцевих глюкозидів важливо досліджувати їх кардіотонічні властивості.

Дослідженнями ряду іноземних авторів (Ротлін, Тешлер, Воленбергер, Бурдет, Фінкельштейн, Боданський, Ляхов) і в працях співробітників кафедри фармакології Київського медичного інституту (О. І. Черкес, М. А. Ангурська, Н. М. Дмитрієва, В. Ф. Мельникова, Є. С. Розовська, М. І. Сластьон) встановлені основні закономірності процесів обміну й енергетики міокарда при впливі на серце глюкозидів.

Вважають, що трофічна дія серцевих глюкозидів є головним фактором, який зумовлює специфічний кардіотонічний ефект цих фізіологічно активних речовин (О. І. Черкес, 1956).

В загальному плані досліджень кафедри по вивченню серцевих глюкозидів перед нами було поставлено завдання дослідити в експерименті фармакологічні властивості нового серцевого глюкозиду гофрузиду, який був здобутий в лабораторії фітохімії Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту з насіння харга чагарникового (*Gomphocarpus fruticosus* (L) R. Br.), дикорослої, багатолітньої кавказької рослини з родини ластівневих (*Asclepiadaceae*). Препарат являє собою білий порошок гіркої смаку з температурою плавлення 248—253° С, добре розчинний у спирті, погано — у хлороформі, бензолі, гарячій воді (Д. Г. Колесников, В. Т. Чорнобай). Гофрузид являє собою β-d-алометилосид коротоксигеніну ($C_{29}H_{42}O_9$).

Його структурна формула (за Хунгером і Рейхштейном, 1952) така:



Попередніми дослідженнями (М. А. Ангарська, П. І. Безрук, Е. І. Генденштейн, Я. І. Хаджай) було показано, що гофрузид є практично не кумуючим, досить високоактивним препаратом, якому властива характерна для серцевих глюкозидів дія. Нами було встановлено, що гофрузид має високу біологічну активність (І КОД-0,191—0,008 мг/кг в межах коливань 0,140—0,226 мг/кг), практично не кумує і здійснює досить виразну стимулюючу дію на нормальний і стомлений серцевий м'яз жаби (В. Г. Дужак, 1959).

У даній роботі наведені експериментальні дані про вивчення кардіотонічної дії гофрузиду на ізольоване серце теплокровних і папілярний м'яз правого шлуночка серця кішок, а також вплив його на деякі процеси обміну (вміст глікогену і споживання кисню міокардом).

Методика досліджень

Вміст глікогену в міокарді шурів визначали за Пфлюгером, активність дихання серцевого м'яза кроликів визначали за методом Варбурга в Q_{O_2} (Q_{O_2} кількість кубічних міліметрів O_2 , увібраного 1 мг сухої тканини серцевого м'яза за певний час). Кардіотонічний ефект глюкозидів досліджували на ізольованому серці кроликів і кішок за Лангендорфом—Бочаровим, на папілярному м'язі правого шлуночка серця кішки за методом Кетеля і Гольда.

Метод дослідження реакції папілярного м'яза полягає в тому, що у тварини розтинають грудну клітку та ізолюють серце. Широкий розріз передньої стінки правого шлуночка серця відкриває доступ до папілярних м'язів. Використовують великий папілярний м'яз. Він розташований на передній стінці правого шлуночка і через сухожилля з'єднується з клапаном.

Зручність цього м'яза для дослідження полягає в тому, що він поєднує в собі дві можливості: повну ізоляцію з найменшими порушеннями м'язових структур і водночас він тонкий, і це може забезпечити достатнє проникання в нього поживних речовин, кисню і досліджуваного препарату.

За вирізану із стінки частину шлуночка його фіксують на гачку і вміщують у камеру з постійною температурою ($38,2^\circ C$), в якій знаходиться 50 мл поживного розчину такого складу: NaCl—9,0; KCl—0,2; $NaHCO_3$ —0,2; $CaCl_2$ —0,2, глюкоза—1,0; дистильована вода—1000,0 (розчин Кравкова). Розчин постійно оновлювали за принципом судин Маріотта.

Кисень у суміші (O_2 —95%, CO_2 —5%) безперервно подавали в камеру.

Другий сухожилльний кінець м'яза довгою ниткою з'єднували з важільцем Енгельмана полегшеного типу. Препарати м'язів використовуються безпосередньо після ізоляції або після зберігання їх протягом двох-трьох годин при температурі $4^\circ C$.

Деякі з них скорочуються спонтанно. Ми викликали скоротливу реакцію м'яза ритмічним подразненням його струмом порогової сили частотою 50—60 подразнень на 1 хв., який передавали від індукційної котушки на м'яз через срібні електроди.

Стомлення папілярного м'яза досягали тривалим подразненням його струмом надпорогової сили.

Запис—на кімографі.

Результати досліджень

В дослідах на ізольованому серці кроликів і кішок гофрузид у концентрації $2 \cdot 10^{-6}$; $1 \cdot 10^{-6}$; $0,5 \cdot 10^{-7}$ посилював скоротливі властивості міокарда, що проявлялось у збільшенні амплітуди скорочень. При концентраціях гофрузиду $2 \cdot 10^{-6}$ і $1 \cdot 10^{-6}$ максимальне збільшення амплітуди спостерігалось через 1—3 хв., після чого вона починала зменшуватись і через 5—10 хв. спостерігалась типова для дії серцевих глюкозидів зупинка серця в систолі (рис. 1). При концентрації $0,5 \cdot 10^{-7}$ токсична фаза дії гофрузиду не спостерігається на протязі 10—15 хв. досліду.

Для порівняння одержаного ефекту ми провели ряд дослідів із строфантином—типовим серцевим глюкозидом (рис. 1), що дозволило нам переконатися в близькості цих глюкозидів за характером і силою їх дії.

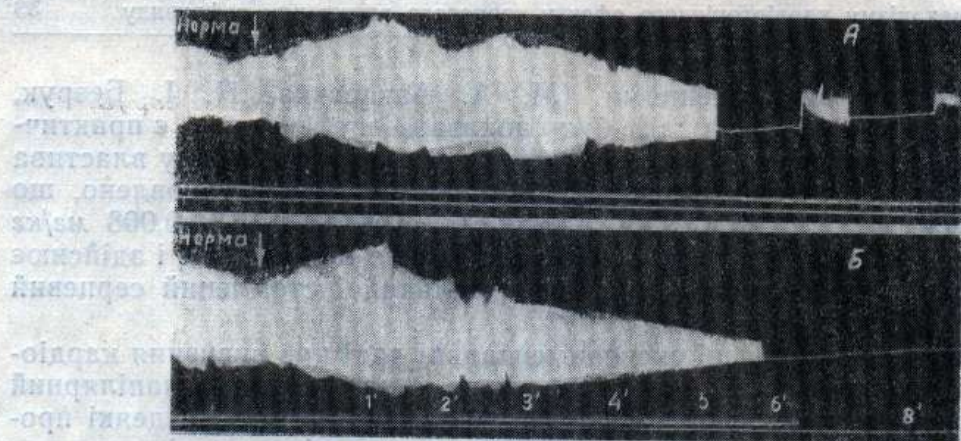


Рис. 1. Вплив строфантину і гофрузиду на ізолюване серце кролика:

А — строфантин в дозі 1.10^{-6} ; Б — гофрузид в дозі 1.10^{-6} . Стрілка у верхній частині рисунка показує введення строфантину, в нижній частині — введення гофрузиду.

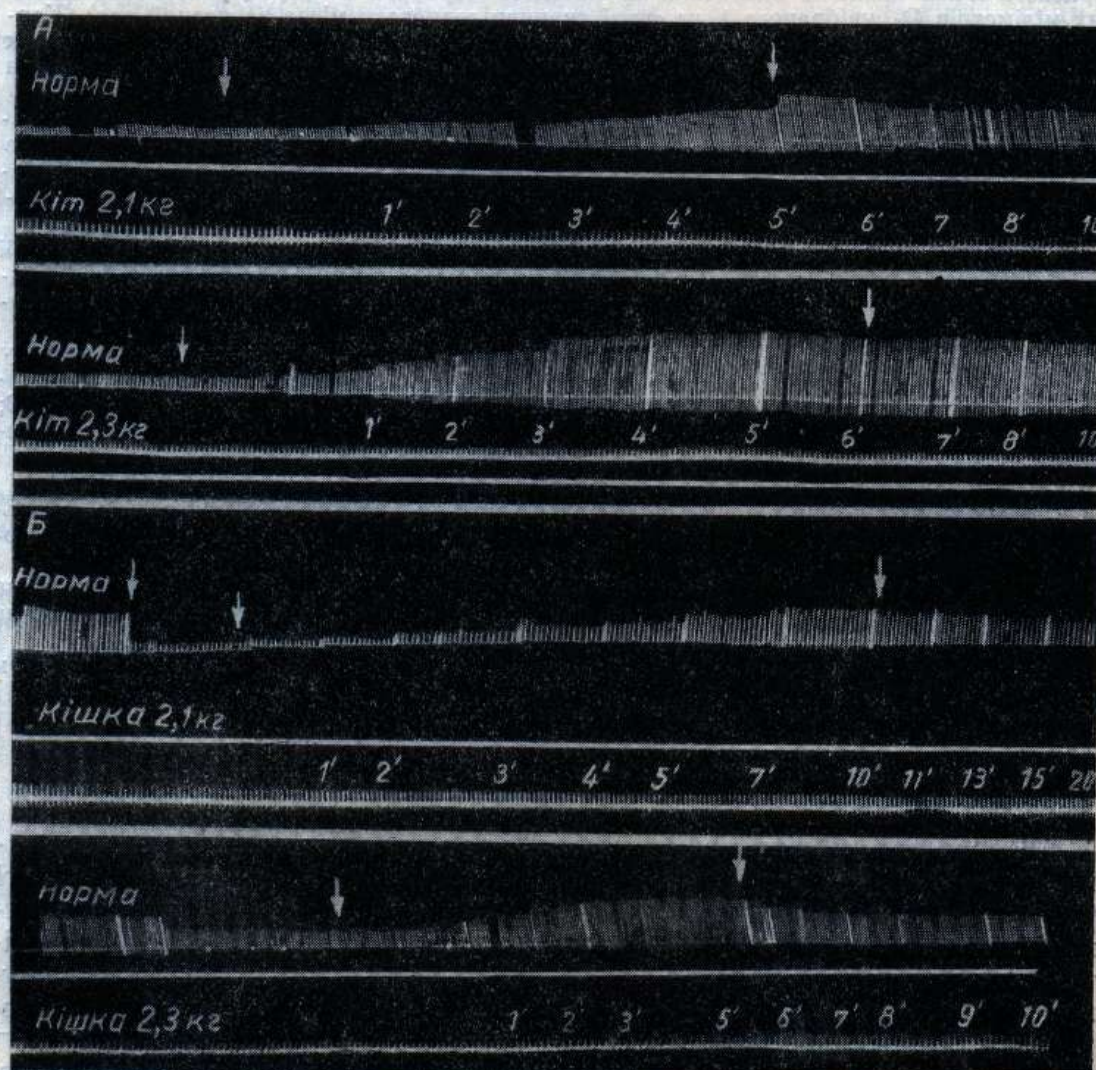


Рис. 2. Вплив строфантину і гофрузиду на скоротливість папілярного м'яза:

А — нормальний м'яз; перша стрілка у верхній частині рисунка означає введення 1.10^{-6} строфантину, в нижній — введення 1.10^{-6} гофрузиду; друга стрілка — відновлення. Б — стомлений м'яз. Перша стрілка показує момент стомлення папілярного м'яза; друга у верхній частині рисунка означає введення 1.10^{-6} строфантину і в нижній — введення 1.10^{-6} гофрузиду; третя — відновлення.

Дослідженнями на папілярному м'язі встановлено, що гофрузид позитивно впливає на скоротливість цього м'яза. Процес наростання амплітуди спостерігається зразу після введення в поживний розчин глюкозидів і закінчується в більшості дослідів через 4—5 хв. (рис. 2, А).

При цьому амплітуда збільшується в порівнянні з вихідною величиною в кілька разів. При дії гофрузиду на стомлений папілярний м'яз спостерігається часткове або повне відновлення його скоротливих властивостей (рис. 2, Б). Так, якщо величина амплітуди в результаті стомлення м'яза зменшувалась на 50—90%, то під впливом гофрузиду вона збільшувалась до вихідного рівня або в деяких дослідах перевищувала його. Для порівняльної оцінки одержаних результатів проведені аналогічні досліді із строфантином (рис. 2, А і Б).

Вивчення вмісту глікогену в міокарді щурів показало (див. таблицю), що терапевтична доза (3 мг/кг) гофрузиду підвищує кількість глікогену міокарда в середньому до 516 мг%, а токсична доза (15 мг/кг) знижує її в середньому до 312 мг%.

Вплив гофрузиду на вміст глікогену в м'язі серця щурів

Умови дослідів	Вага тварин, г	Кількість тварин	Вміст глікогену	
			М, мг%	т
Контроль	130—160	11	419	±10
Доза 3 мг/кг	130—160	15	516	±11,8
Доза 15 мг/кг	130—160	15	312	±10,6

Ці дані збігаються з результатами праць співробітників кафедри фармакології (О. І. Черкес, Н. М. Дмитрієва, В. Ф. Мельникова, М. І. Сластьон та ін.), в яких показано, що при введенні тваринам (кролики, собаки, щури) терапевтичних доз серцевих глюкозидів (строфантин, дигітоксин, периплоцин) вміст глікогену серцевого м'яза збільшується на 30—40% проти «норми», а при токсичних дозах значно знижується.

Дослідження змін активності дихання серцевого м'яза кроликів під впливом гофрузиду показали, що при введенні тваринам терапевтичних доз (0,065 мг/кг) відзначається тенденція до підвищеного поглинання кисню міокардом (величина Q_{O_2} протягом двох годин досліді перебуває на рівні верхніх меж «норми»); а при введенні токсичних доз (0,3 мг/кг) активність дихання тканини серця цих тварин на протязі того ж часу значно вища, ніж у контрольних дослідіах (див. рис. 3). Так, якщо сумарний результат увібраного кисню за дві години в контрольних дослідіах (Q_{O_2}) дорівнює 7,5 і при дії терапевтичних доз — 10,25, то в дослідіах з введенням токсичних доз цей результат становить 12,9.

Проведені дослідження свідчать про те, що гофрузиду властива основна ознака серцевих глюкозидів — специфічний кардіотонічний ефект. Цей ефект проявляється як на ізольованому серці холонокровних і теплокровних тварин, так і на папілярному м'язі правого шлуночка кішки.

За літературними даними, м'яз не містить у своїх структурах будь-яких нервових гангліїв (Лі і Шідеман, 1959).

Отже, спостережуване підвищення скоротливості папілярного м'яза правого шлуночка серця кішки під впливом гофрузиду і строфантину здійснюється без участі нервових клітин.

Можна вважати, що цей ефект є наслідком безпосереднього впливу серцевих глюкозидів на м'яз серця теплокровних тварин і що в основі цього впливу лежать зміни трофіки.

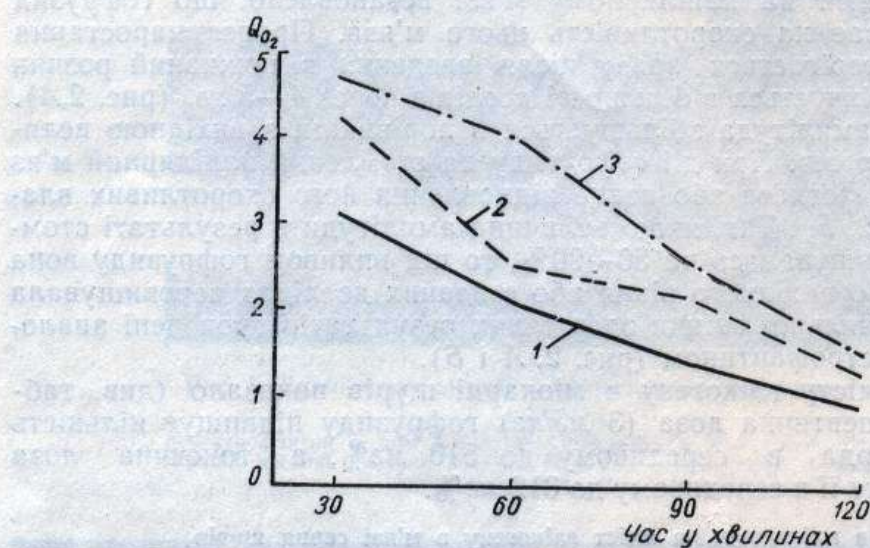


Рис. 3. Вплив гофрузиду на активність дихання серцевого м'язу.
1 — контрольні досліді; 2 — терапевтична доза; 3 — токсична доза.

Висновки

1. Новий серцевий глікозид-гофрузид, здобутий з насіння харга чагарникового, дає виразний кардіотонічний ефект, який проявляється як на ізольованому серці холонокровних і теплокровних тварин, так і на папілярному м'язі.

2. Гофрузид впливає на процеси обміну в міокарді. В терапевтичних дозах він підвищує вміст глікогену в серцевому м'язі і сприяє збільшенню поглинання ним кисню. Токсичні дози знижують вміст глікогену в міокарді і різко підвищують його дихальну активність.

ЛІТЕРАТУРА

- Ангарская М. А., Безрук П. И., Генденштейн Э. И., Ходжай Я. И., Материалы 7-ой Всесоюзной конференции фармакологов, Харьков, 1958.
Генденштейн Э. И., Фармакология и токсикология, т. XX, № 4, 1957, с. 67.
Дмитриева Н. М., Фармакология и токсикология, т. XXI, № 4, 1958, с. 35.
Дужак В. Г., Фармацевт. журн., № 6, 1959, с. 60.
Колесников Д. Г., Чернобай В. Т., Мед. промышленность СССР, № 3, 1957, с. 38.
Мельникова В. Ф., Труды Киевского мед. ин-та: «Патология сердечно-сосудистой системы в клинике и эксперименте», К., 1956.
Сластьон М. И., Экспериментальные исследования по фармакологии сердца, Харьков, 1941.
Сластьон М. И., Фیزیол. журн. АН УРСР, № 2, 1958.
Черкес А. И., Труды Киевского мед. ин-та: «Патология сердечно-сосудистой системы в клинике и эксперименте», К., 1956.
Чернобай В. Т., Мед. промышленность СССР, № 1, 1957, с. 38.
Mc Keen Cattell and Harry Gold, J. Pharm. a. Expr. Therap., v. 62, N1, 1938, p. 116.
Hunger A. und Reichstein, Helv. Chim. acta, v. XXXV, N 4, 1952, p. 1073.
Woo Lee and Shide man F. E., J. Pharm. a. Expr. Therap., v. 126, N 3, 1959, p. 39.
Rotlin E., Taeschler M., там же.
Wollenberger D. J., Pharm. a. Expr. Therap., v. 91, N 1, 1947, p. 39.

Надійшла до редакції
2. III 1960 р.

К механизму кардиотонического эффекта сердечного гликозида гофрузида

В. Г. Дужак

Кафедра фармакологии Киевского медицинского института
им. акад. А. А. Богомольца

Резюме

Работами ряда авторов установлены основные закономерности изменения процессов обмена и энергетики миокарда при действии на сердце гликозидов (А. И. Черкес, М. А. Ангарская, Н. М. Дмитриева, В. Ф. Мельникова, Е. С. Розовская, М. И. Сластьон, Бурдет, Боданский, Финкельштейн, Ляхов, Ротлин, Тешлер, Воленбергер и др.).

Мы исследовали на животных воздействие нового сердечного гликозида гофрузида, полученного в лаборатории фитохимии Харьковского химико-фармацевтического института (Д. Г. Колесников, В. Т. Чернобай) из семян харга кустарникового (*Gomphocarpus fruticosus* (L.) R. Br.). Установлено, что метод исследования сердечно-активных средств на папиллярной мышце правого желудочка сердца кошки позволяет лучше понять механизм кардиотонического эффекта сердечных гликозидов. Сердечный гликозид гофрузид обладает выраженным кардиотоническим действием, проявляющимся как на изолированном сердце холоднокровных и теплокровных животных, так и на папиллярной мышце сердца. Исследуемый гликозид оказывает влияние на процессы обмена в миокарде. При действии терапевтических доз повышается содержание гликогена в сердечной мышце и несколько повышается ее дыхательная активность.

При введении животным токсических доз содержание гликогена в миокарде снижается, а потребление кислорода резко повышается.

On the Mechanism of the Cardiotonic Effect of Gofruside — a Cardiac Glucoside

V. G. Duzhak

Summary

The cardiotonic effect of gofruside, a new cardiac glucoside obtained from the seeds of *Gomphocarpus fruticosus* (L.) R. Br., was investigated in experiments on animals. It was found that the method of investigation of cardiac drugs on the papillary muscle of the right ventricle of the heart in cats yields better chances of ascertaining the mechanism of the cardiotonic effect of cardiac glucosides. The new cardiac glucoside, gofruside, possesses a pronounced cardiotonic effect, which is manifested both on the isolated heart of cold-blooded and warm-blooded animals, as well as on the papillary muscle of the heart. The investigated glucoside exerts an effect on the metabolic processes in the myocardium. On administering therapeutic doses to the animals, the glycogen content in the myocardium is raised, and the oxygen absorption is increased. Toxic doses lower the glycogen content in the myocardium, while oxygen consumption acutely rises.