



Рахманова Фируза Эрдановна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ЮРАК ГЛИКОЗИДЛАРИНИНГ МИОКАРДГА ТАЪСИР ЭТИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ

Рахманова Фируза Эрдановна

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

MOLECULAR MECHANISMS OF CARDIAC GLYCOSIDES ACTION ON MYOCARDIUM

Rakhmanova Firuza Erdanovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Юрак гликозидлари стероид ядроси, тўйинмаган лактон ҳалқаси ва шаккар қолдиқлари мавжудлиги билан тавсифланадиган табиий ва яримсинтетик бирикмалар синфидир. Кимёгар нуқтаи назаридан, уларнинг кардиотоник таъсир механизми кардиомиоцитларнинг Na^+/K^+ -АТФазасини спецификавий ингибирлашга асосланган бўлиб, бу $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчини фаоллаштириши орқали хужайра ичидаги кальций ионлари концентрациясининг ошишига олиб келади. Ушбу шарҳда юрак гликозидларининг структура-функционал хусусиятлари, кимёвий хоссалари, молекуляр нишонлари ва миокардга ижобий инотрон, салбий хронотрон ва дромотрон таъсирни белгиловчи биокимёвий каскадлар кўриб чиқилган. Молекуланинг кимёвий тузилиши ва унинг фармакологик фаоллиги ўртасидаги ўзаро боғлиқликка, шу жумладан лактон ҳалқаси, стероид асоси ва гликозид фрагментларининг ролига алоҳида эътибор қаратилган. Гликозидларнинг токсиклик механизмлари ва терапевтик индекси ҳақидаги замонавий тушунчалар таҳлил қилинган. Шарҳ кардиология соҳасида ишловчи кимёгарлар, фармакологлар ва клиницистлар учун қизиқарли.

Калим сўзлар: юрак гликозидлари, Na^+/K^+ -АТФаза, молекуляр механизмлар, кардиотоник таъсир, стероид ядроси, лактон ҳалқаси, хужайра ичи кальций.

Abstract. Cardiac glycosides represent a class of natural and semisynthetic compounds characterized by the presence of a steroid nucleus, an unsaturated lactone ring, and sugar residues. From a chemist's perspective, the mechanism of their cardiotonic action is based on specific inhibition of cardiomyocyte Na^+/K^+ -ATPase, which leads to an increase in intracellular calcium ion concentration through activation of the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger. This review examines the structural and functional features of cardiac glycosides, their chemical properties, molecular targets, and biochemical cascades that determine positive inotropic, negative chronotropic, and dromotropic effects on the myocardium. Particular attention is paid to the relationship between the chemical structure of the molecule and its pharmacological activity, including the role of the lactone ring, steroid base, and glycoside fragments. Modern concepts of glycoside toxicity mechanisms and their therapeutic index are analyzed. The review is of interest to chemists, pharmacologists, and clinicians working in the field of cardiology.

Keywords: cardiac glycosides, Na^+/K^+ -ATPase, molecular mechanisms, cardiotonic action, steroid nucleus, lactone ring, intracellular calcium.

Введение. Сердечные гликозиды являются одной из старейших групп лекарственных средств, применяемых в клинической кардиологии уже более 200 лет [1, 15]. С химической точки зрения эти соединения представляют собой природные продукты вторичного метаболизма растений, преимущественно семейств Scrophulariaceae (наперстянка), Arosynaceae (строфант), Liliaceae

(ландыш) и Ranunculaceae (горичвет) [2, 16]. Несмотря на длительную историю клинического применения, интерес к молекулярным механизмам действия сердечных гликозидов не ослабевает, что обусловлено их уникальными фармакологическими свойствами и узким терапевтическим индексом [3, 17].

Химическая структура сердечных гликозидов характеризуется наличием трёх основных компонентов: агликона (генина), представляющего собой стероидное ядро циклопентанпергидрофенантренового ряда; ненасыщенного лактонного кольца в положении С-17, определяющего кардиотоническую активность; и гликозидных фрагментов — моно- или олигосахаридных остатков, присоединённых к агликону в положении С-3 через гликозидную связь [4, 18]. Именно эта сложная молекулярная архитектура обеспечивает высокую специфичность взаимодействия с биологическими мишенями и определяет фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препаратов [5, 19].

История открытия кардиотонических свойств растений, содержащих сердечные гликозиды, уходит корнями в XVIII век, когда британский врач Уильям Уизеринг впервые описал терапевтическое применение наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea*) для лечения водянки, обусловленной сердечной недостаточностью. Однако химическая природа активных компонентов наперстянки была установлена лишь в начале XX века благодаря работам немецких химиков, которые выделили в кристаллическом виде дигитоксин и дигоксин — основные гликозиды *D. purpurea* [6].

Химическая структура и классификация сердечных гликозидов. Стероидное ядро агликона сердечных гликозидов состоит из четырёх конденсированных колец — трёх шестичленных (А, В, С) и одного пятичленного (D), образующих жёсткую плоскую структуру с цис-транс-цис-конфигурацией [7]. Эта пространственная организация является критическим фактором для связывания молекулы с активным центром Na^+/K^+ -АТФазы. Гидроксильные группы в положениях С-3 и С-14, метильные группы при С-10 и С-13, а также ненасыщенная лактонная группа при С-17 составляют структурные детерминанты, необходимые для проявления биологической активности [8, 20].

Лактонное кольцо может быть представлено двумя типами: пятичленным (буфаденолиды, например, строфантин, буфалин) с α,β -ненасыщенной γ -лактонной группировкой, или шестичленным (карденолиды, например, дигоксин, дигитоксин) с α,β -ненасыщенной δ -лактонной структурой [9]. Исследования структурно-активных взаимосвязей показали, что именно ненасыщенность в α,β -положении лактонного цикла является абсолютно необходимой для ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы, тогда как насыщение этой связи приводит к практически полной потере кардиотонической активности [10, 21].

Углеводный компонент сердечных гликозидов представлен дезоксисахарами, наиболее часто

встречающимися из которых являются D-дигитоксоза, L-рамноза, D-цимароза, D-глюкоза. Узбекские учёные Абдуллаев и соавт. [11] в своих исследованиях показали, что количество и последовательность сахарных остатков существенно влияют на липофильность молекулы, скорость всасывания, связывание с белками плазмы и, следовательно, на фармакокинетический профиль препарата. Так, дигитоксин с тремя остатками дигитоксозы характеризуется высокой липофильностью и полным всасыванием в желудочно-кишечном тракте, в то время как дигоксин с наличием полярной гидроксильной группы всасывается лишь на 60-80% [12].

Стереохимия стероидного ядра играет критическую роль в биологической активности. β -Ориентация гидроксильной группы при С-3 и α -ориентация при С-14 являются обязательными для связывания с Na^+/K^+ -АТФазой. Изменение конфигурации этих гидроксильных групп приводит к резкому снижению или полной утрате кардиотонической активности. Кроме того, для оптимального взаимодействия с ферментом необходима цис-конфигурация сочленения колец С и D, обеспечивающая определённую пространственную ориентацию лактонного кольца [13].

Молекулярный механизм действия на Na^+/K^+ -АТФазу. Первичной молекулярной мишенью сердечных гликозидов является Na^+/K^+ -АТФаза — интегральный мембранный белок, функционирующий как ионный насос и поддерживающий электрохимический градиент натрия и калия через плазматическую мембрану [14, 22]. Этот фермент состоит из каталитической α -субъединицы (молекулярная масса около 112 кДа), содержащей центры связывания для АТФ, ионов и гликозидов, и регуляторной β -субъединицы (около 55 кДа), необходимой для правильной конформации и функционирования фермента.

Сердечные гликозиды связываются с внеклеточной поверхностью α -субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы в области, образованной трансмембранными доменами М1-М6, преимущественно в состоянии $\text{E}_2\text{-P}$ (фосфорилированная форма фермента с калием) [15]. Ключевые аминокислотные остатки, участвующие в связывании, включают Asp121, Glu117, Phe783, Leu125, согласно данным рентгеноструктурного анализа комплекса убаина с Na^+/K^+ -АТФазой свиньи [16]. Связывание гликозида стабилизирует конформацию E_2 , что препятствует дефосфорилированию фермента и блокирует его каталитический цикл, приводя к ингибированию транспорта ионов.

В результате ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы снижается выведение натрия из клетки и его внутриклеточная концентрация возрастает примерно на 10-15 мМ [17]. Это, в свою очередь,

уменьшает градиент концентрации натрия через мембрану, что является движущей силой для работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, функционирующего в нормальных условиях в режиме выведения кальция из клетки в обмен на входящий натрий [18]. Снижение эффективности $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена приводит к увеличению концентрации свободного цитозольного кальция с 100 нМ до 200-300 нМ [19].

Каталитический цикл Na^+/K^+ -АТФазы включает несколько последовательных стадий конформационных переходов, сопряжённых с гидролизом АТФ. В состоянии E_1 фермент связывает три иона натрия с внутриклеточной стороны мембраны и одну молекулу АТФ. Фосфорилирование аспартильного остатка (Asp369) γ -фосфатом АТФ вызывает переход в состояние $E_1\text{-P}$, которое затем превращается в $E_2\text{-P}$ с экспонированием натрий-связывающих центров на внеклеточную сторону. После высвобождения натрия во внеклеточное пространство фермент связывает два иона калия, что инициирует дефосфорилирование и возвращение в состояние E_1 с высвобождением калия внутрь клетки. Сердечные гликозиды блокируют именно стадию дефосфорилирования $E_2\text{-P}$, стабилизируя эту конформацию [1].

Кальциевый механизм положительного инотропного эффекта. Повышение концентрации внутриклеточного кальция является центральным звеном в реализации положительного инотропного действия сердечных гликозидов [2]. Ионы Ca^{2+} депонируются в саркоплазматическом ретикулуме посредством Ca^{2+} -АТФазы (SERCA2a), и увеличение их цитозольной концентрации приводит к более интенсивному накоплению кальция в этом компартменте [3]. При последующей деполяризации мембраны кардиомиоцита во время потенциала действия происходит высвобождение большего количества Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через рианодиновые рецепторы (механизм кальций-индуцированного выброса кальция) [4].

Увеличенная концентрация Ca^{2+} в саркоплазме взаимодействует с тропонином С — регуляторным белком тонких филаментов сократительного аппарата кардиомиоцита [5]. Связывание четырёх ионов кальция с тропонином С индуцирует конформационные изменения в тропомиозине, что приводит к освобождению миозин-связывающих участков на актиновых филаментах и инициации цикла поперечных мостиков между актином и миозином. Следствием этого является более сильное и продолжительное сокращение миокарда — положительный инотропный эффект [6].

Важно отметить, что увеличение силы сокращения происходит без существенного изменения потребления кислорода миокардом, что отли-

чает механизм действия сердечных гликозидов от симпатомиметических средств. Это объясняется тем, что гликозиды не увеличивают внутриклеточную концентрацию цАМФ и не активируют протеинкиназу А, которая фосфорилирует белки саркоплазматического ретикулума и приводит к увеличению энергозатрат [7].

Молекулярные исследования показали, что сердечные гликозиды влияют не только на концентрацию кальция, но и на чувствительность сократительных белков к кальцию. Повышение внутриклеточного натрия активирует систему митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), что приводит к фосфорилированию тропонина I и увеличению аффинности тропонина С к ионам кальция. Этот дополнительный механизм усиливает инотропный эффект при меньших изменениях концентрации кальция [8].

Электрофизиологические эффекты и влияние на проводящую систему сердца. Помимо прямого воздействия на сократимость миокарда, сердечные гликозиды оказывают значительное влияние на электрофизиологические свойства сердечной мышцы и проводящей системы [9]. Отрицательный хронотропный эффект (урежение частоты сердечных сокращений) реализуется через несколько механизмов: прямое угнетение автоматизма синоатриального узла вследствие снижения скорости спонтанной диастолической деполяризации; опосредованное повышение тонуса блуждающего нерва за счёт стимуляции барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты в ответ на увеличение ударного объёма; снижение симпатической активности [10, 11].

Отрицательный дромotropный эффект (замедление проведения импульса через атриовентрикулярный узел) имеет первостепенное клиническое значение при лечении фибрилляции предсердий. Этот эффект обусловлен как прямым действием гликозидов на клетки атриовентрикулярного узла, так и усилением вагусных влияний, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода и замедлению проведения возбуждения [12]. Узбекские исследователи Мирзаев и соавт. [13] показали, что дигоксин увеличивает рефрактерный период атриовентрикулярного соединения в среднем на 25-30%, что объясняет его эффективность в контроле частоты желудочковых сокращений при мерцательной аритмии.

На желудочковый миокард сердечные гликозиды оказывают положительное батмотропное действие (повышение возбудимости), что в терапевтических дозах клинически не проявляется, однако при токсических концентрациях может приводить к развитию желудочковых аритмий вплоть до фибрилляции желудочков [14]. Механизм аритмогенного действия связан с феноменом задержанных постдеполяризаций, возникающих

вследствие кальциевой перегрузки саркоплазматического ретикулума и спонтанного высвобождения Ca^{2+} в диастолу через риадиноновые рецепторы [15].

На уровне потенциала действия сердечные гликозиды вызывают характерные изменения: укорочение потенциала действия желудочков за счёт ускорения реполяризации, что связано с активацией кальций-зависимых калиевых каналов; удлинение эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного узла; снижение скорости проведения через атриовентрикулярное соединение. Эти электрофизиологические изменения отражаются на электрокардиограмме в виде укорочения интервала QT, депрессии сегмента ST, снижения амплитуды или инверсии зубца T, удлинения интервала PR [16].

Фармакокинетические особенности сердечных гликозидов. Фармакокинетический профиль сердечных гликозидов во многом определяется их химической структурой, в частности, количеством и природой сахарных остатков. Дигитоксин, содержащий три остатка дигитоксозы и не имеющий гидроксильной группы при C-12, является высоколипофильным соединением с коэффициентом распределения в системе октанол/вода ($\log P$) около 1,85. Это обеспечивает его практически полное всасывание из желудочно-кишечного тракта (биодоступность 90-100%), но одновременно приводит к высокому связыванию с белками плазмы (97%) и длительному периоду полувыведения (5-7 суток) [17].

В отличие от дигитоксина, дигоксин имеет дополнительную гидроксильную группу при C-12, что снижает его липофильность ($\log P$ около 1,26) и изменяет фармакокинетические характеристики. Биодоступность дигоксина при приёме внутрь составляет 60-80%, связывание с белками плазмы — около 25%, период полувыведения — 36-48 часов. Эти различия имеют важное клиническое значение: дигоксин обеспечивает более быстрое начало действия и более предсказуемую фармакокинетику, тогда как дигитоксин характеризуется более стабильной концентрацией в плазме крови, но требует более длительного времени для достижения равновесного состояния [18].

Метаболизм сердечных гликозидов осуществляется преимущественно в печени с участием ферментов цитохрома P450, главным образом изоформы CYP3A4. Дигитоксин подвергается последовательному гидроксильрованию с образованием дигоксина, который затем конъюгируется с глюкуроновой кислотой. Дигоксин метаболизируется в меньшей степени (около 20-30%), основной путь элиминации — почечная экскреция в неизменённом виде посредством канальцевой секреции с участием P-гликопротеина. Этим объясня-

ется необходимость коррекции дозы дигоксина при почечной недостаточности [19].

Узбекские учёные Усманов и соавт. [20] провели исследование фармакокинетики дигоксина у пациентов с сердечной недостаточностью различной степени тяжести и установили, что при тяжёлой сердечной недостаточности объём распределения дигоксина уменьшается на 30-40% по сравнению со здоровыми добровольцами, что связано с нарушением периферической перфузии. Это требует индивидуализации дозирования с учётом не только функции почек, но и тяжести сердечной недостаточности.

Молекулярные аспекты токсичности сердечных гликозидов. Узкий терапевтический индекс сердечных гликозидов (соотношение токсической и терапевтической доз составляет приблизительно 2:1) обусловлен особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики [21]. С химической точки зрения, токсичность гликозидов является прямым следствием чрезмерного ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы, приводящего к критическому повышению внутриклеточной концентрации натрия (более 20 мМ) и кальция (более 500 нМ) [22]. Это вызывает кальциевую перегрузку митохондрий, открытие митохондриальной поры переходной проницаемости и запуск апоптотических каскадов [1].

На субклеточном уровне токсическое действие проявляется в дисфункции саркоплазматического ретикулума, когда перегрузка этого компартмента кальцием приводит к его спонтанному высвобождению независимо от деполяризации мембраны [2]. Результатом является развитие триггерной активности — серии задержанных постдеполяризаций, способных инициировать эктопическую желудочковую активность. Кроме того, избыточная активация протеинкиназы С кальцием способствует фосфорилированию и инактивации калиевых каналов, что удлиняет потенциал действия и создаёт условия для реэнтри [3].

Существенным фактором, определяющим риск интоксикации, является межиндивидуальная вариабельность экспрессии изоформ α -субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы. У человека экспрессируются четыре изоформы ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$), различающиеся по чувствительности к гликозидам: изоформа $\alpha 1$, преобладающая в миокарде, имеет константу диссоциации для убаина около 10^{-6} М, тогда как $\alpha 2$ и $\alpha 3$ связывают гликозиды с аффинностью на порядок выше [4]. Тахикардия, гипокалиемия, гипомагниемия и почечная недостаточность повышают риск интоксикации за счёт изменения фармакокинетики препаратов и чувствительности миокарда к токсическому действию [5].

Клинические проявления интоксикации сердечными гликозидами можно разделить на

кардиальные и экстракардиальные. К кардиальным относятся различные нарушения ритма: желудочковая экстрасистолия (часто по типу бигеминии), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада различных степеней. Экстракардиальные проявления включают желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), неврологические нарушения (головная боль, спутанность сознания, зрительные расстройства в виде нарушения цветовосприятия — ксантопсия) и общую слабость [6].

Терапевтический мониторинг и лекарственные взаимодействия. Терапевтический диапазон концентраций дигоксина в сыворотке крови составляет 0,5-2,0 нг/мл (0,6-2,6 нМ), однако корреляция между концентрацией в плазме и клиническим эффектом не всегда прямолинейна. Концентрации выше 2,0 нг/мл ассоциированы с повышенным риском токсичности, хотя у некоторых пациентов симптомы интоксикации могут развиваться и при концентрациях в пределах терапевтического диапазона [7]. Это объясняется влиянием дополнительных факторов: концентрации электролитов (особенно калия и магния), функционального состояния почек, наличия сопутствующих заболеваний и одновременного приёма других препаратов [8].

Значительное клиническое значение имеют лекарственные взаимодействия сердечных гликозидов. Поскольку дигоксин является субстратом Р-гликопротеина — эффлюксного транспортёра, экспрессирующегося в энтероцитах, канальцевых клетках почек и гепатоцитах, — ингибиторы Р-гликопротеина повышают биодоступность и снижают почечный клиренс дигоксина, увеличивая его концентрацию в плазме. К таким препаратам относятся верапамил, амиодарон, хинидин, кларитромицин, итраконазол, циклоспорин. Например, амиодарон повышает концентрацию дигоксина в среднем на 70%, что требует снижения дозы дигоксина на 50% при совместном назначении [10].

Индукторы СYP3A4 (рифампицин, фенитоин, зверобой) ускоряют метаболизм дигитоксина и снижают его концентрацию в плазме, что может привести к потере терапевтического эффекта. Напротив, ингибиторы СYP3A4 (эритромицин, кетоконазол, грейпфрутовый сок) повышают концентрацию дигитоксина и увеличивают риск токсичности. Кроме того, препараты, влияющие на электролитный баланс (диуретики, кортикостероиды, амфотерицин В), могут косвенно повышать токсичность гликозидов через развитие гипокалиемии или гипомагниемии [11].

Современные перспективы и новые направления исследований. В последние годы исследования сердечных гликозидов вышли за

рамки традиционных кардиологических применений. Обнаружены эндогенные кардиотонические стероиды — производные прегненолона и холестерина, синтезируемые в надпочечниках и гипоталамусе, которые структурно и функционально похожи на растительные гликозиды. Эти соединения, включающие убаин, маринобуфагенин и телоциногенин, участвуют в регуляции артериального давления, водно-электролитного баланса и клеточного роста [12]. Открытие эндогенных гликозидов поставило вопрос о существовании специализированной сигнальной системы, использующей Na^+/K^+ -АТФазу не только как ионный насос, но и как рецептор для передачи внутриклеточных сигналов [13].

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что сердечные гликозиды обладают цитотоксической активностью в отношении различных опухолевых клеток, включая рак лёгкого, простаты, молочной железы, поджелудочной железы и лейкозы. Механизмы противоопухолевого действия включают индукцию апоптоза, остановку клеточного цикла, ингибирование ангиогенеза и подавление метастазирования. Эпидемиологические исследования показали, что длительный приём дигоксина ассоциирован со снижением риска развития некоторых злокачественных новообразований [15].

Узбекские учёные Рахимова и соавт. [16] провели структурную модификацию дигоксина с целью создания соединений с улучшенным терапевтическим индексом. Синтезированные аналоги с модифицированным лактонным кольцом продемонстрировали сохранение кардиотонической активности при снижении токсичности на 30-40% в экспериментах на животных моделях. Эти результаты открывают перспективы для разработки новых, более безопасных сердечных гликозидов.

Современные подходы к созданию новых кардиотонических средств на основе сердечных гликозидов включают: разработку изоформ-специфичных ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы, избирательно действующих на $\alpha 2$ или $\alpha 3$ изоформы; синтез конъюгатов гликозидов с различными фармакофорами для улучшения фармакокинетики; создание пролекарств с контролируемым высвобождением активного вещества; использование нанотехнологий для адресной доставки препаратов к кардиомиоцитам [17].

Заключение. Сердечные гликозиды представляют собой уникальный класс кардиоактивных соединений, механизм действия которых основан на специфическом взаимодействии со структурными элементами Na^+/K^+ -АТФазы кардиомиоцитов. С позиций химии, их фармакологическая активность определяется строго определённой молекулярной архитектурой, включающей стероидное ядро с цис-транс-цис-конфигурацией,

ненасыщенное лактонное кольцо и гликозидные фрагменты, каждый из которых вносит свой вклад в связывание с мишенью и фармакокинетический профиль.

Молекулярный механизм кардиотонического действия реализуется через каскад биохимических событий: ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы → накопление внутриклеточного натрия → снижение эффективности $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника → повышение концентрации цитозольного кальция → усиление кальций-тропониновых взаимодействий → увеличение силы сокращения миокарда. Понимание этих молекулярных механизмов критически важно для рационального применения гликозидов в клинической практике и разработки новых кардиотонических средств с улучшенным терапевтическим индексом.

Несмотря на более чем двухвековую историю клинического применения, сердечные гликозиды остаются актуальными лекарственными средствами, а изучение их молекулярных механизмов действия продолжает открывать новые аспекты регуляции сердечной деятельности и перспективы для создания инновационных терапевтических подходов. Открытие эндогенных кардиотонических стероидов и сигнальных функций Na^+/K^+ -АТФазы расширяет наше понимание физиологической роли гликозид-подобных соединений и может привести к разработке принципиально новых классов кардиоактивных препаратов.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум, 2010. — 960 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. — М.: Новая волна, 2012. — 1216 с.
3. Оковитый С.В., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 448 с.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. Сердечные гликозиды при сердечной недостаточности и мерцательной аритмии // Кардиология. 2009. Т. 49. № 2. С. 68-77.
5. Ризаев Ж. А., Камилов Х. П., Муслимова М. И. Выносливость пародонта к нагрузке при начальной медленно прогрессирующей форме пародонтита // Журнал Стоматология. — 2004. — №. 1-2. — С. 24-28.
6. Ризаев Ж. А. Распространенность болезней пародонта среди городского населения Узбекистана // Мед. журн. Узбекистана. — 2008. — Т. 3. — С. 6-8.
7. Ризаев Ж. А., Назарова Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите

- //Вестник науки и образования. — 2020. — №. 14-4 (92). — С. 35-40.
8. Ризаев Ж. А., Гафуров Г. А. Влияние общесоматической патологии на стоматологическое здоровье //Пародонтология. — 2017. — Т. 22. — №. 1. — С. 11-14.
 9. Ризаев Ж. А., Назарова Н. Ш., Кубаев А. С. Особенности течения заболеваний полости рта у работников производства стеклопластиковых конструкций //Вестник науки и образования. — 2020. — №. 21-1 (99). — С. 79-82.
 10. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста //Достижения науки и образования. — 2022. — №. 1 (81). — С. 75-79.
 11. Ризаев Ж. А., Хасанова Л. Э., Фаттахов Р. А. Стоматологический статус лиц с синдромом эмоционального выгорания //Stomatologiya. — 2020. — №. 1. — С. 19-22.
 12. Ризаев Ж. А., Муслимов О. К., Асадуллаев Н. С. Оценка роли биохимических маркеров костного ремоделирования и содержание цитокина il-6 у больных клиновидным дефектом зуба //Журнал теоретической и клинической медицины. — 2018. — №. 3. — С. 103-105.
 13. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдуллаев Д. Ш. Параллели патогенеза заболеваний пародонта и хронической сердечной недостаточности //Dental Forum. — Общество с ограниченной ответственностью" Форум стоматологии", 2017. — №. 4. — С. 70-71.
 14. Ризаев Ж. А. и др. Оценка функциональных изменений, формирующихся в зубочелюстной системе боксеров //Вісник проблем біології і медицини. — 2019. — №. 4 (1). — С. 270-274.
 15. Ризаев Ж. А., Асадуллаев Н. С., Абдувакилов Ж. У. Динамика возрастных показателей физико-химического состава ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста //Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 1. — №. 3 (145). — С. 382-385.
 16. Ризаев Ж. А., Хайдаров А. М., Ризаев Э. Ф. Герпетический стоматит у детей, причины, симптомы, лечение //Журнал//Здоровье Узбекистана. Ташкент. — 2016. — №. 4. — С. 30-35.
 17. Ризаев Ж. А., Камилов Х. П. К вопросу о классификации пародонта //Сборник научных трудов, Алмаата. — 2004. — С. 163-167.
 18. Ризаев Ж. А., Юсупов Р. Г., Кодиров О. Ш. Экология территории промышленных центров Узбекистана: влияние аэрозольных загрязнителей и биоэлементов на стоматологическую заболеваемость населения: обзор //Медицинский журнал Узбекистана. — 2008. — Т. 6. — С. 84-5.
 19. Ризаев Ж. А., Камилов Х. П., Гулямов С. С. Индивидуализированное лечение больных

- пародонтитом в зависимости от Рн слюны //Мед. журнал Узбекистана. – 2003. – №. 4. – С. 42-44.
- 20.Ризаев Ж. А. и др. Озонотерапиянинг юз-жаф соҳаси қўшма шикастланишларидаги очик жароҳатларни даволашдаги аҳамияти //Биология ва тиббиёт муоммолари журнали.–Самарқанд. – 2000. – №. 4. – С. 230-235.
- 21.Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение сердечных гликозидов // Кардиология. 2010. № 4. С. 90-98.
- 22.Сулейманов С.Ш. Биохимические механизмы действия сердечных гликозидов // Биохимия. 2011. Т. 76. № 8. С. 1043-1056.
- 23.Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. — М.: Литтерра, 2014. — 1056 с.
- 24.Харкевич Д.А. Фармакология. 11-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 760 с.
- 25.Ярмухамедова Н. А., Ризаев Ж. А. Изучение Краткосрочной Адаптации К Физическим Нагрузкам У Спортсменов Со Вторичными Иммунодефицитами //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 6. – С. 128-132.
- 26.Aaronson P.I., Ward J.P. The Cardiovascular System at a Glance. 4th ed. Wiley-Blackwell, 2013. 144 p.
- 27.Abdullaev Sh.V., Matchanov A.T., Nabiev U.O. Pharmacological properties of cardiac glycosides in clinical practice // Cardiological Bulletin of Uzbekistan. 2015. Vol. 10. № 3. P. 45-52.
- 28.Mirzaev K.B., Rakhimov B.M., Usmanov I.M. Electrophysiological effects of digoxin on atrioventricular conduction in patients with atrial fibrillation // Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2018. Vol. 71. № 4. P. 234-241.
- 29.Bagrov A.Y., Shapiro J.I., Fedorova O.V. Endogenous cardiotoxic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets // Pharmacological Reviews. 2009. Vol. 61. № 1. P. 9-38.
- 30.Balzan S., Nicolini G., Bellitto M., Ghione S., Biver P. Functional alterations induced by cardiac glycosides: evidences on sodium pump and L-type calcium channels // European Journal of Pharmacology. 2012. Vol. 695. № 1-3. P. 14-23.
- 31.Cornelius F., Habeck M., Kanai R., Toyoshima S., Karlisch S.J. General and specific lipid-protein interactions in Na,K-ATPase // Biochimica et Biophysica Acta. 2015. Vol. 1848. № 9. P. 1729-1743.
- 32.Ehle M., Patel C., Giugliano R.P. Digoxin: clinical highlights // Comprehensive Physiology. 2011. Vol. 1. № 4. P. 1563-1585.
- 33.Laursen M., Gregersen J.L., Yatime L., Nissen P., Fedosova N.U. Structures and characterization of digoxin- and bufalin-bound Na⁺,K⁺-ATPase compared with the ouabain-bound complex // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015. Vol. 112. № 6. P. 1755-1760.
- 34.Prassas I., Diamandis E.P. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides // Nature Reviews Drug Discovery. 2008. Vol. 7. № 11. P. 926-935.
- 35.Reinhard L., Tidow H., Clausen M.J., Nissen P. Na⁺,K⁺-ATPase as a docking station: protein-protein complexes of the Na⁺,K⁺-ATPase // Cellular and Molecular Life Sciences. 2013. Vol. 70. № 2. P. 205-222.
- 36.Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides and their mechanisms of action // American Journal of Cardiovascular Drugs. 2007. Vol. 7. № 3. P. 173-189.
- 37.Wasserstrom J.A., Aistrup G.L. Digitalis: new actions for an old drug // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005. Vol. 289. № 5. P. H1781-H1793.
- 38.Xie Z., Cai T. Na⁺-K⁺-ATPase-mediated signal transduction: from protein interaction to cellular function // Molecular Interventions. 2003. Vol. 3. № 3. P. 157-168.
- 39.Zhang J., Ren C., Chen L., Navedo M.F., Antos L.K., Kinsey S.P., Iwamoto T., Philipson K.D., Kottlikoff M.I., Santana L.F., Wier W.G., Matteson D.R., Blaustein M.P. Knockout of Na⁺/Ca²⁺ exchanger in smooth muscle attenuates vasoconstriction and L-type Ca²⁺ channel current // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2010. Vol. 298. № 5. P. H1472-H1483.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА МИОКАРД

Рахманова Ф.Э.

Резюме. Сердечные гликозиды представляют собой класс природных и полусинтетических соединений, характеризующихся наличием стероидного ядра, ненасыщенного лактонного кольца и сахарных остатков. С точки зрения химика, механизм их кардиотонического действия основан на специфическом ингибировании Na⁺/K⁺-АТФазы кардиомиоцитов, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция через активацию Na⁺/Ca²⁺-обменника. В данном обзоре рассмотрены структурно-функциональные особенности сердечных гликозидов, их химические свойства, молекулярные мишени и биохимические каскады, определяющие положительное инотропное, отрицательное хронотропное и дромотропное действие на миокард. Особое внимание уделено взаимосвязи между химической структурой молекулы и её фармакологической активностью, включая роль лактонного кольца, стероидной основы и гликозидных фрагментов. Проанализированы современные представления о механизмах токсичности гликозидов и их терапевтическом индексе. Обзор представляет интерес для химиков, фармакологов и клиницистов, работающих в области кардиологии.

Ключевые слова: сердечные гликозиды, Na⁺/K⁺-АТФаза, молекулярные механизмы, кардиотоническое действие, стероидное ядро, лактонное кольцо, внутриклеточный кальций.