

В. М. САМВЕЛЯН, М. В. ЛЬВОВ, О. П. СОЦКИЙ, Г. М. САРКИСОВА

ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА  
ГЛИКОЛИПИДНОЙ ПРИРОДЫ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
АРИТМИИ СЕРДЦА

Накоплен огромный клинический и экспериментальный материал относительно противоаритмического действия различных химических соединений самой разнообразной структуры. Большинство из них обладает рядом недостатков, ограничивающих и затрудняющих их применение—понижает сократительную силу миокарда, вызывает нежелательные гемодинамические расстройства при длительном применении, угнетает основные функции сердца. Наряду с такими признаками и эффективными лекарствами, как хинидин, новокаинамид, индерал, лидокаин и др., целесообразно в арсенале противоаритмических средств иметь вещества биогенной природы, близкие к естественным метаболитам и компонентам биологических мембран.

Вещества, относящиеся к липопротендам и гликофинголипидам, являются специфическими компонентами нейрональных мембран [4, 8], активно участвуют как в регуляции нормальных физиологических процессов, так и в формировании различных патофизиологических механизмов при изменении их метаболизма.

Исходя из многообразия проявлений биологической активности некоторых гликолипидов мозга и доказательств относительно их роли в осуществлении процессов возбуждения и торможения [6, 7], нами был изучен спектр противоаритмического действия одного из гликолипидов на течение экспериментальных аритмий сердца.

*Материал и методика.* Нарушения ритма сердечных сокращений воспроизводили на наркотизированных уретан-хлоралозой (1 г и 50 мг/кг соответственно) кошках в условиях искусственного дыхания. Предсердие раздражалось электрическим током по видоизмененному методу Розенблюта и соавт. [9]. Параметры раздражения: прямоугольные импульсы, частота 20 гц, длительность раздражения 0,2 мсек., напряжение 0,7—1,7 В, длительность раздражения 5 сек.

Хлористокальциевую желудочковую фибрилляцию вызывали у наркотизированных белых крыс внутривенным введением раствора хлористого кальция в дозе 200 мг/кг. Аконитиновая аритмия воспроизводилась методом Малинова и соавт. [5] на наркотизированных крысах введением аконитина в дозе 40 мкг/кг. В качестве контроля взяты известные антиаритмические вещества—новокаинамид, хинидин, индерал и лидокаин.

Регистрация производилась на электрокардиографе типа ЭЛКАР-2 во II стандартном отведении, а также на ртутном манометре по изменениям показателей системного артериального давления.

Изучаемые вещества вводились внутривенно. Устанавливались минимальные антиаритмические дозы, устраняющие нарушения ритма не менее, чем на 5 мин. Вещество гликолипидной природы вводилось в дозах 1—25 мг/кг.

Прямое действие гликолипида на сократительную способность сердца определяли на изолированном по Штраубу сердце лягушки. Острая токсичность (определение ЛД<sub>50</sub>) изучалась на белых мышах при внутрибрюшинном введении различных доз.

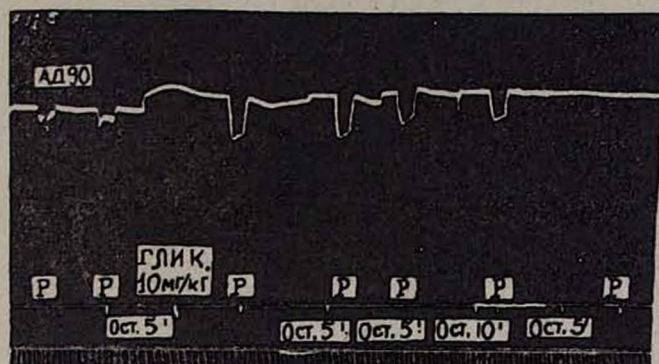


Рис. 1. Раздражение электрическим током предсердия наркотизированной кошки. Сверху вниз: системное артериальное давление, отметка введения, отметка времени.

**Результаты опытов и обсуждение.** На моделях экспериментальной аритмии было обнаружено, что вещество гликолипидной природы в дозах 2—10 мг/кг и выше, на всех экспериментальных моделях оказывает выраженное противоаритмическое действие. Минимальная антиаритмическая доза его составляет 3 мг/кг. На рис. 1 представлено действие гликолипида в дозе 10 мг/кг на модели электрического раздражения сердца. В отличие от известных синтетических антиаритмических средств, противоаритмическое действие гликолипида проявлялось после определенного латентного периода спустя 10—20 мин после инъекции и длилось тоже гораздо дольше, чем действие известных противоаритмических веществ в пороговых дозах.

Сравнительная антиаритмическая активность всех изученных агентов представлена в табл. 1.

Из таблицы видно, что на модели электрического раздражения наиболее активным веществом оказался индерал, устраняющий влияние электрического тока на сердце в дозе 2 мг/кг. Однако состояние его активности и токсичности дает не столь высокий антиаритмический индекс (22,3), как у лидокаина. Лидокаин особенно эффективен на моделях аконитиновой и хлористокальциевой аритмии (в дозе 0,5—0,3 мг/кг), что по-видимому, определяет его избирательную эффективность в

предупреждении желудочковых форм нарушений ритма. Благодаря низкой токсичности антиаритмический индекс гликолипида весьма высок—91,6. Противоаритмическое действие гликолипида четко проявляется также на моделях аконитиновой и хлористокальциевой аритмий (рис. 2, 3). Преимущество гликолипида перед индералом, и, в особенности, перед хинидином заключается в отсутствии угнетающего действия на сократительную функцию сердца в опытах на животных, так и на изолированном сердце. На изолированном сердце лягушки гликолипид в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл даже увеличивает амплитуду сокращений (на 30—40% соответственно), т. е. оказывает определенное кардиотоническое действие.

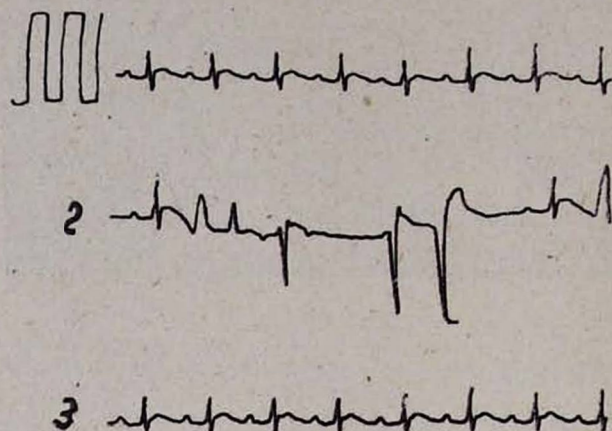


Рис. 2. Влияние гликолипида на аконитиновую аритмию у белых крыс. 1. ЭКГ во II стандартном отведении. Аконитин в дозе 40 мкг/кг. 3. Гликолипид в дозе 5 мг/кг.

Таблица 1  
Сравнительная антиаритмическая активность веществ на различных экспериментальных моделях аритмий

| Препараты    | Минимальные терапевтические дозы, мг/кг |                             |                                   | Антиаритмический индекс, $LD_{50}/ED_{50}$ |
|--------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|
|              | модель электрич. раздраж. сердца        | модель аконитиновой аритмии | модель хлористокальциевой аритмии |                                            |
| Новокаинамид | 50                                      | 50                          | 50                                | 2,2                                        |
| Хинидин      | 3                                       | 2,5                         | 2                                 | 22,3                                       |
| Индерал      | 2                                       | 2                           | 2                                 | 22,5                                       |
| Лидокаин     | 3                                       | 0,5                         | 0,3                               | 13,1                                       |
| Гликолипид   | 3                                       | 2                           | 2                                 | 91,6                                       |

Данные литературы относительно влияния одного из гликофинголипидов мозга—ганглиозида—на сократительную силу миокарда противоречивы. Так, на сердце моллюска [3] было обнаружено положитель-

ное кардиотоническое действие ганглиозида. Эти же данные подтвердились в опытах на изолированных сердцах холоднокровных и теплокровных животных [1]. В то же время Э. С. Секояном на иннервированных и неиннервированных эксплантатах эмбрионального миокарда кур при введении ганглиозида в различных концентрациях были обнаружены противоположные результаты. Во всех случаях, эксплантаты, выделенные от 3 до 10-го дней эмбриогенеза отвечали на введение ганглиозида, уменьшением сокращений и отрицательным хронотропным эффектом.

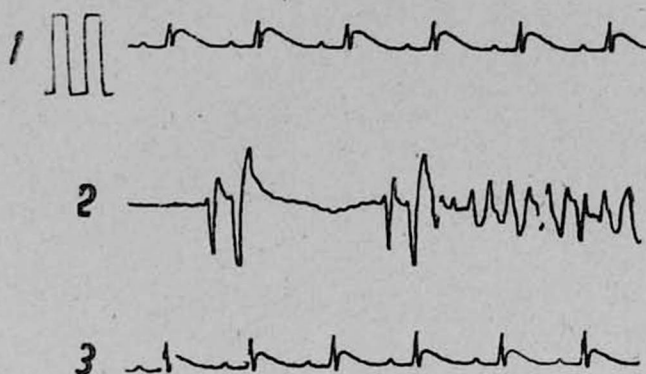


Рис. 3. Влияние гликолипида на хлористокальциевую аритмию. 1. ЭКГ во II стандартном отведении. 2. Хлористый кальций в дозе 200 мг/кг. 3. Гликолипид в дозе 5 мг/кг.

При внутривенном введении гликолипида в малых дозах наблюдалось незначительное гипотензивное действие на системное артериальное давление. Только при повышении дозы до 15—25 мг/кг наблюдался отчетливый гипертензивный эффект, природа которого, возможно, обусловлена миотропным компонентом, как это доказано в отношении ганглиозида [2].

Данные электрокардиографических показателей прямого действия гликолипида в минимальных и максимальных дозах не выявило существенных изменений со стороны показателей питания миокарда и метаболизма сердечной мышцы (рис. 4). Определение токсичности в опытах на белых мышах показало, что ЛД<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении составляет 275 мг/кг. Следовательно, у гликолипида оказался самый высокий антиаритмический индекс, по сравнению с изученными известными антиаритмическими веществами.

Таким образом, у вещества гликолипидной природы, выделенного из мозга быка, обнаружено выраженное противоаритмическое действие, которое отличается более длительным латентным периодом развития антиаритмического эффекта, большей длительностью, сравнительно

низкой токсичностью, что выражается в отсутствии изменений электрокардиографических показателей миокарда при пятикратном повышении дозы.

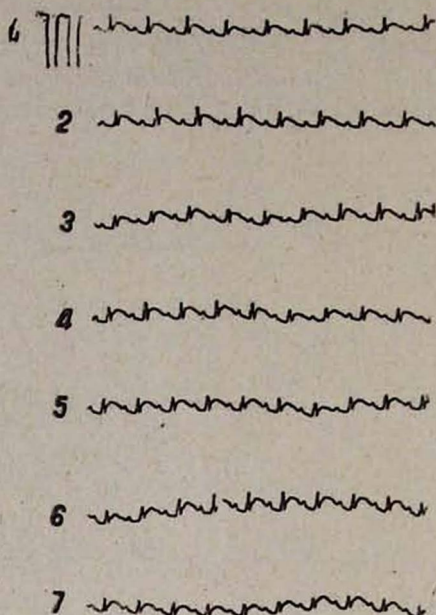


Рис. 4. Электрокардиографические показатели прямого влияния гликолипида на сердце в дозе 10 мг/кг. Наркотизированная уретан-хлоралозой белая крыса. В контроле исходная незначительная гипоксия миокарда. 2, 3—гликолипид в дозе 10 мг/кг, 4—через 10 мин, 5—7—через 15—30 мин.

Выявление механизма противоаритмического действия гликолипида и возможного патофизиологического значения количественных изменений этого вещества в крови больных с длительно существующими формами нарушений ритма сердечных сокращений имеет большой практический интерес.

Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна  
МЗ Арм. ССР

Поступила 17/II 1983 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Մ. Վ. ԼՎՈՎ, Օ. Պ. ՍՈՑԿԻ, Գ. Մ. ՍԱՐԿԻՍՈՎՍԿԻ

ԳԼԻԿՈԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ԾԱԳՈՒՄ ՈՒՆԵՑՈՂ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎ ՆՅՈՒԹԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԱՌԻԹՄԻԱՅԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ն փ ն ի մ

Օրտի առիթմիայի տարրեր փորձարարական մոդելների վրա հետազոտված է եղի ուղեղից անջատված գլիկոլիպիդային ծաղում ունեցող նյութի համեմատական ազդեցությունը հայտնի հակաառիթմիկ նյութերի համեմատությամբ: Հայտնաբերված է, որ սկսած 2 մգ/կգ դոզայից գլիկոլիպիդային ծաղում ունեցող նյութը օժտված է հակաառիթմիկ հատկություններով, որոնք առում են դոզան մինչև 10 մգ/կգ ավելացնելու դեպքում: Այդ նյութը ունի ցածր տոքսիկականություն և բարելավում է սրտի աշխատանքը:

## Effect of Physiologically Active Substances of the Glycolipid Nature on the Experimental Arrhythmias of the Heart

### Summary

The antiarrhythmic properties of the substances of the glycolipid nature have been studied. It is revealed that starting from the dose of 2 mg/kg the glycolipid has antiarrhythmic effect, which increases with the increase of the dosage up to 10 mg/kg. It has low toxicity and improves the contractile function of the heart.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мхоян Э. Е. Докт. дис., Ереван, 1965.
2. Секоян Э. С. Докт. дис. Ереван, 1979.
3. Bogoch S., Bogoch E. Nature, 1959, 183, 53.
4. Halaris A. Acta Neuropathol., 1969, 13, 157.
5. Malinow M., Battl A. Arch. Int. Pharmacodyn., 1955, 102, 226.
6. McIlwain H. Chemical exploration of the brain. Elsevier, Lond., 1963, 116.
7. McIlwain H. Balakrishnan S. Biochem. J., 1961, 79, 1.
8. Norton W. T., Poduslo S. E. J. Lipid Res., 1971, 12, 84.
9. Rosenbluth A., Ramos S. Amer. Heart J. 1947, 33, 677.
10. Wiegandt H. Angew. Chem. Intern. Ed. Engl., 1968, 7, 87.

УДК 616.12—0.92.9:615.22

Е. Г. ДЖАНПОЛАДЯН, Г. А. АЛОЯН

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КАРДИОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОФИБРИЛЛ

В последнее десятилетие заболевания сердечно-сосудистой системы, а особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают первое место среди причин смертности и инвалидности населения [6]. Актуальность проблемы объясняется отсутствием четких представлений о механизме возникновения данной патологии, что усложняет в каждом отдельном случае выбор эффективных препаратов для лечения этого заболевания. Целью настоящей работы было определение степени сократительной способности миокардиальных волокон левого желудочка после экспериментальной ишемии. Миокардиальные волокна в нашей модификации получали по известной методике Сент-Дьердьи [8], что позволило косвенным путем определить состояние метаболических изменений в миокарде, а также терапевтический эффект различных фармакологических агентов. Проведено сравнительное изучение известных кардиотропных веществ, применяемых при лечении ИБС, а также некоторых новых соединений, обладающих кардиотоническими свойствами [4].

**Материал и методы исследования.** Экспериментальные исследования проведены на 84 белых беспородных крысах-самцах массой  $170 \pm 10$  г. Все животные были разделены на 7 групп по 12 в каждой. Под легким эфирным наркозом у крыс вызвали экспериментальную ишемию миокарда (ЭИМ) путем перевязки левой нисходящей ветви коронарной артерии. Через час после операции животным внутримышечно вводи-