

УДК 616.12—092.9:615.22

Л. А. МАТЕВОСЯН, В. М. САМВЕЛЯН

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТАГОНИЗМА С ИОНАМИ КАЛЬЦИЯ НА ИЗОЛИРОВАННОМ СЕРДЦЕ ЛЯГУШКИ

Основные метаболические процессы в миокарде, обеспечивающие энергией сокращение мышечных волокон, зависят от поддержания уровня богатых энергией фосфатов; под влиянием ионов кальция активируется АТФ-аза миофибрилл. Как показали исследования [4—7], антагонисты ионов кальция тормозят процесс, который является важным фактором в освобождении энергии, необходимой для сокращения. Эти препараты тормозят проникновение внеклеточного кальция через клеточную мембрану, а также блокируют движение ионов кальция из мест связывания в саркоплазматическом ретикулуме в плазму клетки, где локализуется АТФ-аза миофибрилл. Последняя не активируется, вследствие чего уменьшается использование богатых энергией фосфатов, снижается механическая работа сердца и поглощение им кислорода [2—3].

Обычно для установления влияния веществ на проницаемость ионов кальция применяются довольно сложные биофизические и электрофизиологические методы [1].

Цель данной работы заключается в разработке простой методики отбора веществ—антагонистов ионов кальция на изолированном сердце лягушки.

Материал и методы исследования. Опыты проводились на изолированном по Штраубу сердце лягушки. Подбирались такие концентрации раствора хлористого кальция, которые оказывали кардиотонический эффект, примерно равный 45—100%. Эти эффекты обычно достигались введением 0,02—0,03% раствора хлористого кальция.

Синергизм или антагонизм веществ устанавливался в зависимости от увеличения и уменьшения ранее установленного кардиотонического эффекта данного раствора хлористого кальция. Препараты изучались в различных концентрациях.

Хлористокальциевая аритмия воспроизводилась на наркотизированных уретан-хлоралозой (1 г/кг и 50 мг/кг соответственно) белых крысах при помощи внутривенного введения 10% раствора хлористого кальция в дозах 200—250 мг/кг. Нарушения ритма регистрировались на электрокардиографе ЭЛКАР-2 во 2-ом стандартном отведении. Опре-

дслиались минимальные дозы, устраняющие нарушения ритма в течение 5 и более мин. Для подтверждения методики отбора проводились сопоставления между противокальцевыми эффектами изученных веществ на изолированном сердце и на модели хлористокальцевой аритмии в опытах на животных.

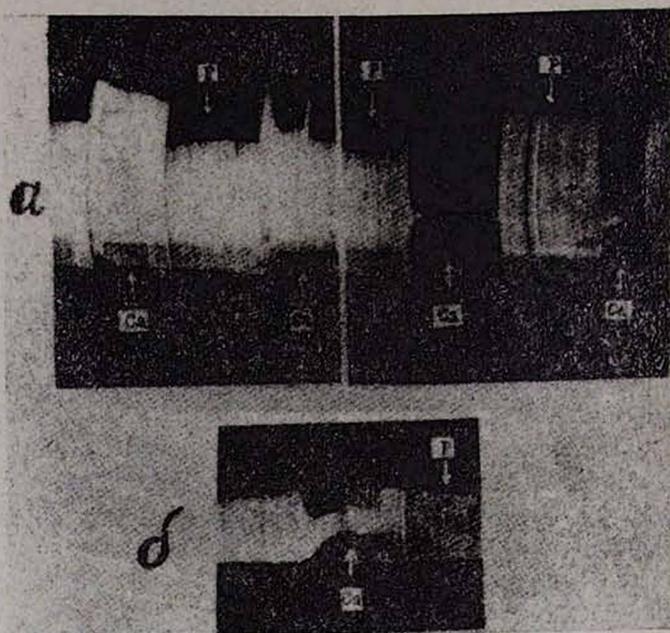


Рис. 1. Изолированное сердце лягушки. Кардиодепрессивный эффект больших концентраций хлористого кальция: а) 0,02%, 0,03%, 0,1%, 0,3%, б) 0,06%.

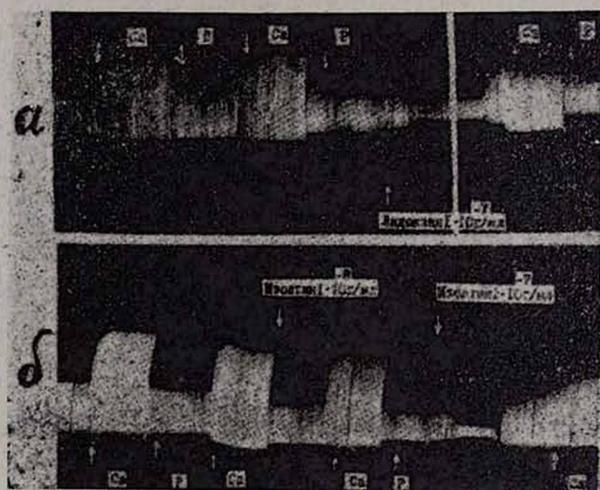


Рис. 2. Изолированное сердце лягушки. Действие изоптина и лидокаина на кардиотонический эффект хлористого кальция.

Результаты и их обсуждение. Хлористый кальций в концентрациях 0,02—0,03% (1 мл) вызывает кардиотонический эффект, варьирующий в пределах 45—100%. Постепенное увеличение концентрации раствора до 0,1% приводит к полной остановке сокращений изолированного сердца (рис. 1, а). Этот процесс не всегда является обратимым; даже последующее отмывание раствором Рингера не всегда приводит к восстановлению сердечных сокращений. Введение субтоксических концентраций (0,06%) не вызывает остановки сердца, но значительно повышает тонус сердечной мышцы и вызывает определенное нарушение ритмичности сокращений (рис. 1, б).

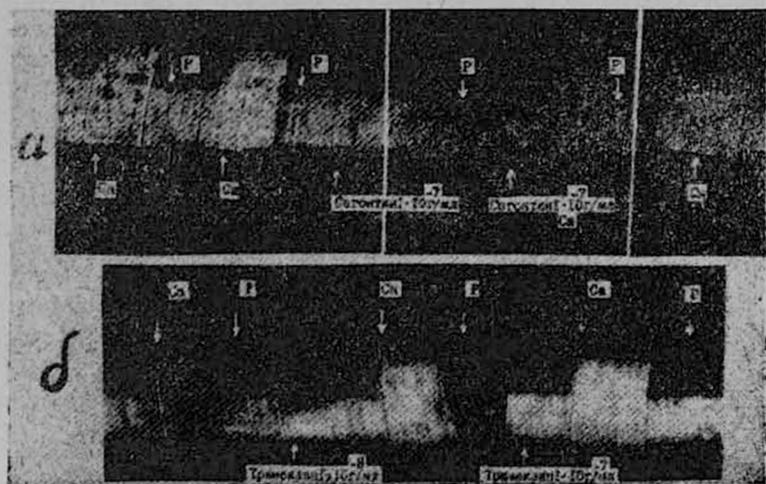


Рис. 3. Изолированное сердце лягушки. Действие сегонтина и тримеканна на кардиотонический эффект хлористого кальция.

В I серии экспериментов были использованы известные антагонисты ионов кальция—изоптин и сегонтин.

Изоптин в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл не изменяет амплитуды сердечных сокращений, а последующее введение хлористого кальция в первоначальной тестируемой концентрации вызывает незначительное уменьшение его кардиотонического эффекта на 12%. Изоптин в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл приводит к уменьшению амплитуды сердечных сокращений, а последующее введение хлористого кальция в кардиотонической дозе восстанавливает амплитуду сердечных сокращений только на 33% от исходного уровня (рис. 2, б). Такая же закономерность наблюдается и при применении сегонтина, однако в этом случае последующий кардиотонический эффект хлористого кальция страдает гораздо меньше—амплитуда сердечных сокращений после сегонтина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл уменьшается только на 13% (рис. 3, а).

Во II серии опытов мы изучали антиаритмические вещества, относительно противокальциевых эффектов которых в литературе нет никаких указаний.

В опытах на изолированном сердце лягушки было обнаружено, что лидокаин оказывает такой же по интенсивности противокальциевый эффект, как и специфические антагонисты кальция.

На рис. 2, а представлен противокальциевый эффект лидокаина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл, равный 29%. Новый антиаритмический препарат тримекаин подобным антагонизмом к хлористому кальцию не обладает. Как видно из рис. 3, б, после применения тримекаина в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ и $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл кардиотонический эффект хлористого кальция не только не уменьшается, но даже несколько увеличивается (на 15%).

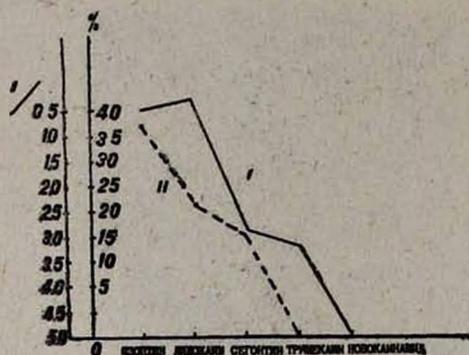


Рис. 4. Соотношение противокальциевого действия веществ на изолированном сердце лягушки и на модели хлористокальциевой аритмии в опытах на животных. Изучаемые вещества—абсцисса. Обратные величины минимальных антиаритмических доз и уменьшение кардиотонического эффекта хлористого кальция в процентах—ордината. I—модель хлористокальциевой аритмии, II—изолированное сердце лягушки.

В опытах на животных было обнаружено, что изоптин устранял хлористокальциевую аритмию в дозе 0,5 мг/кг. В то же время лидокаин подобное действие оказывал уже в дозе 0,3 мг/кг. Антиаритмический эффект сепонтина проявлялся в дозе 3 мг/кг, а тримекаин несколько слабее (3,2 мг/кг). Новокаиномид оказался неэффективным в изученной дозе (5 мг/кг). Антиаритмический эффект новокаиномиды на данной модели аритмии проявляется только в дозе 50 мг/кг. Соотношения противокальциевого действия изученных веществ на двух моделях представлены на рис. 4.

Таким образом, из приведенного сопоставления становится очевидным, что наблюдается четкий параллелизм между противокальциевым эффектом изученных веществ на обеих моделях, фактически, в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Относительно существования тесной корреляции между способностью вытеснять кальций из белковых структур (цитохимическим способом) путем определения оптической плотности связанных ионов кальция и противокальциевым действием различных химических соединений на модели хлористокальциевой аритмии у белых крыс, имеются конкретные экспериментальные данные [1].

Это свидетельствует о целесообразности изучения возможного противокальциевого действия веществ на простой модели изолированного сердца лягушки. Наличие обнаруженного у лидокаина выраженного антагонизма к ионам кальция, в определенной степени объясняет его

способность, в отличие от других антиаритмических веществ, осуществлять метаболическую защиту при ишемии и при инфаркте миокарда, отмечаемую многими клиницистами.

НИИ кардиологии им. Л. А. Оганесяна,
МЗ Арм. ССР

Поступила 20/IV 1983 г.

Լ. Ա. ՄԱԹԵՎՈՍՅԱՆ, Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ԻՈՆՆԵՐԻ ԵՆՏ ԵՅՈՒԹԵՐԻ ԶԱԿԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇՄԱՆ
ՄԵԹՈԴԻԸ ԳՈՐՏԻ ԱՆՋԱՏՎԱԾ ՍՐՏԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աշխատանքի նպատակը կայանում է կալցիումի իոնների հետ նյութերի հակազդեցության որոշման հասարակ մեթոդի փորձարկման մեջ գորտի անջատված սրտի վրա: Մեթոդը հիմնված է հետազոտվող նյութերի կալցիումի ըլորի որոշակի լուծույթի կարդիոտոնիկ հատկության հակազդեցության աստիճանի վրա: Այդ մեթոդով ստացված տվյալները համեմատված են կենդանիների կալցիումային առիթմայի մոդելի վրա նյութերի հակաառիթմիկ հատկությունների հետ: Ստացված որոշակի զուգահեռությունը այդ երկու տարրեր փորձնական մոդելների միջև փաստորեն արդարացում է առաջարկված մոդելի ճշգրտությունը:

L. A. Matevossian, V. M. Samvelian

Methods of Determination of the Antagonism of Some Substances With Calcium Ions on the Frogs Isolated Hert

S u m m a r y

The collation between the anticalcic effects of the studied substances has been carried out on the isolated heart and on the model of chlorous calcic arrhythmia in experiments on animals.

The marked parallelism is observed between anticalcic effects of the studied substances in the experiments in vitro and in vivo.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гайнутдинов Х. Л., Нарушевичус Э. В., Пуоджюнас и др. В кн.: «Биофизика мембран». Каунас, 1972, 173—178.
2. Каверина Н. В., Розонов Ю. Б., Чичканов Г. Г. В кн.: «Современные аспекты фармакологии антиангинальных средств». М., 1980, 150—158.
3. Метелица В. И. Справочник кардиологии по клинической фармакологии. М., 1980, 53.
4. Fleckenstein A., Tritthart H., A., Döring H. and et Arzneimittelforsch, 1972, Bd S. 22—33.
5. Fleckenstein A. II. Internationaler adalat symposium, 1975. 56—65.
6. Nayler W. G. IX World Congress of Cardiology, Moscow, 1982.
7. Opie L. H. IX World Congress of Cardiology, Moscow, 1982.