

УДК 616.12—008.3—085.844

В. М. САМВЕЛЯН, Ж. А. ДЯДЮРА

О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ  
ВЕЩЕСТВ НА ЭРИТРОЦИТАРНУЮ МЕМБРАНУ

Изучены мембраностабилизирующие свойства некоторых веществ, проявивших активность на модели экспериментальной аритмии, вызванной раздражением электрическим током ушка сердца кошки. Использована модель осмотического гемолиза эритроцитов, определяющая неспецифические эффекты веществ на клеточную мембрану.

Обнаружена определенная закономерность между противоаритмической активностью веществ и их мембраностабилизирующими свойствами. Препарат № 7351, пропранолол и тримеканн, обладающие выраженным противоаритмическим свойством, оказывают значительный мембраностабилизирующий эффект.

Многочисленными наблюдениями показано, что в основе неспецифических эффектов различных веществ лежат особенности действия их на клеточные мембраны. Сущность этих эффектов сводится к изменению конформации макромолекул мембраны, приводящему к нарушению ее проницаемости. Одним из методов, позволяющих определить специфические мембранные эффекты веществ, является методика определения их влияния на осмотический гемолиз эритроцитов. Увеличение или уменьшение степени устойчивости эритроцитарной мембраны к осмотическому гемолизу может определить влияние веществ на стабилизацию или разрушение клеточной мембраны [8, 11, 12 и др.].

Ввиду того, что некоторые противоаритмические вещества, имеющие сходные холинолитические и местноанестезирующие свойства, обладают различной активностью на модели экспериментальной аритмии, вызываемой раздражением электрическим током ушка сердца кошки, было интересно изучить их специфические эффекты в изменении устойчивости клеточной мембраны.

## Материал и методика

Определение резистентности эритроцитарной мембраны к гипотоническому (осмотическому) гемолизу проводилось по методу Симана и Ванстейна [12] в модификации Н. А. Апоян и Ж. Б. Саядян [1]. Разведения препаратов в концентрациях  $1 \cdot 10^{-3}$  —  $1 \cdot 10^{-8}$  М готовили на гипотоническом растворе хлористого натрия. Как изотонический, так и 0,29% гипотонический раствор хлористого натрия готовился на фосфатном буфере с pH 7—7,05. Подсчет эритроцитов проводился в камере Горяева по методу Н. М. Николаева [2]. Эритроцитарную взвесь добавляли в пробирку с испытуемыми препаратами до получения конечной концентрации —  $10^5$  клеток/мл. Затем смесь осторожно перелива-

лась и выдерживалась 30 мин при температуре  $+24^{\circ}\text{C}$ . После инкубации пробирки подвергались центрифугированию при 5000 об/мин в течение трех минут. Содержание гемоглобина в надосадочном слое определялось фотоэлектросклериметром ФЭК-56 (зеленый фильтр). Снижение концентрации гемоглобина в пробирках с препаратами по сравнению с контролем (100%) указывает на задержку гемолиза. Опыты проводились как *in vitro*, так и *in vivo* после 5-дневного внутримышечного введения препаратов животным в дозе, соответствующей 1/6 ЛД<sub>50</sub>. Изучались вещества, о противоаритмических свойствах которых были получены конкретные экспериментальные данные. Из холинолитических («М» и «Н») веществ были изучены препараты № 7351 (синтез ИТОХ АН Арм. ССР), метамизил, тримекан, фубромеган, из  $\beta$ -адреноблокирующих веществ—пропранолол. Изучены вещества, не обладающие нейротропными свойствами, и в качестве контроля—хинидин и новокаионамид.

В опытах использовано 120 крыс. Экспериментальную аритмию воспроизводили раздражением электрическим током правого уха сердца кошки [7].

### Результаты и обсуждение

Все изученные вещества в различной степени влияют на эритроцитарную мембрану, вызывая повышение или понижение ее устойчивости к гемолизу. На рис. 1 представлены характерные эффекты изученных веществ в опытах *in vitro*. Так как колебания в пределах изученных концентраций небольшие, то высчитаны средние данные. Из рисунка видно, что новокаионамид и хинидин во всех изученных концентрациях ( $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-3}$  М) значительно понижают устойчивость эритроцитарной мембраны, повышая гемолиз в среднем на  $25 \pm 5\%$ . Таким же свойством обладает фубромеган и несколько менее выраженным—метамизил ( $13 \pm 2\%$ ). Остальные вещества вызывают увеличение устойчивости эритроцитов к осмотическому гемолизу. Наиболее выражены мембраностабилизирующие свойства у препарата № 7351 (30,4%), пропранолола и тримекана. Антигемолитический эффект препарата № 7351 достигает значительных цифр (27,5%) при применении даже небольших концентраций ( $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-7}$  М). Повторение опытов *in vivo* показало, что направленность эффектов большинства веществ сохраняется (рис. 2). Исключение составляет лишь хинидин, отчасти метамизил и коламин. При введении хинидина и метамизила животным устойчивость эритроцитарной мембраны значительно повышается—в среднем на 22,5—5,8% соответственно. Новокаионамид и фубромеган, как и в опытах *in vitro*, вызывают повышение гемолиза. Препарат № 7351 и в данных экспериментах оказывается наиболее высокоактивным, повышая устойчивость эритроцитарной мембраны на 17,8%. В таблице представлено соотношение антиаритмических и мембраностабилизирующих свойств веществ.

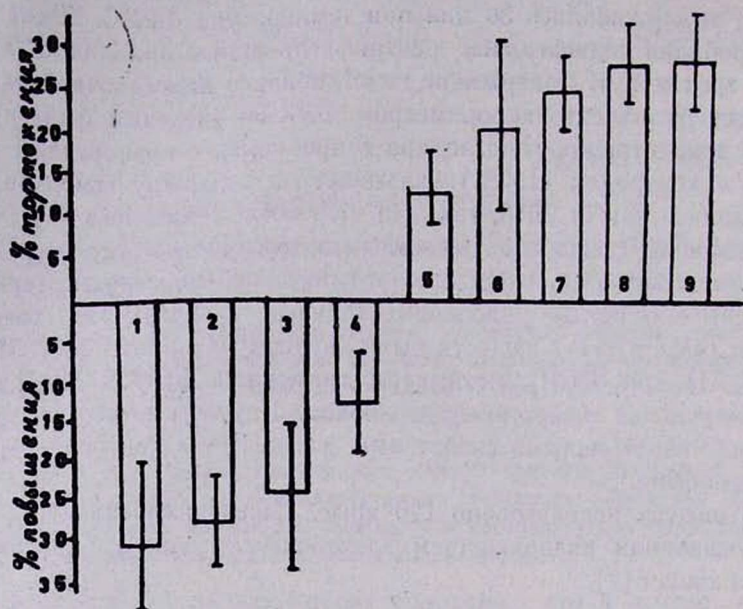


Рис. 1. Изменение устойчивости мембран эритроцитов к осмотическому гемолизу под влиянием различных веществ (опыты *in vitro*). По оси абсцисс: 1—хинидин, 2—новокаиномид, 3—фубромеган, 4—метамизил, 5—коламин, 6—метилурацил, 7—триме-жанин, 8—пропранолол, 9—препарат № 7351. По оси ординат: торможение и повышение гемолиза в процентах.

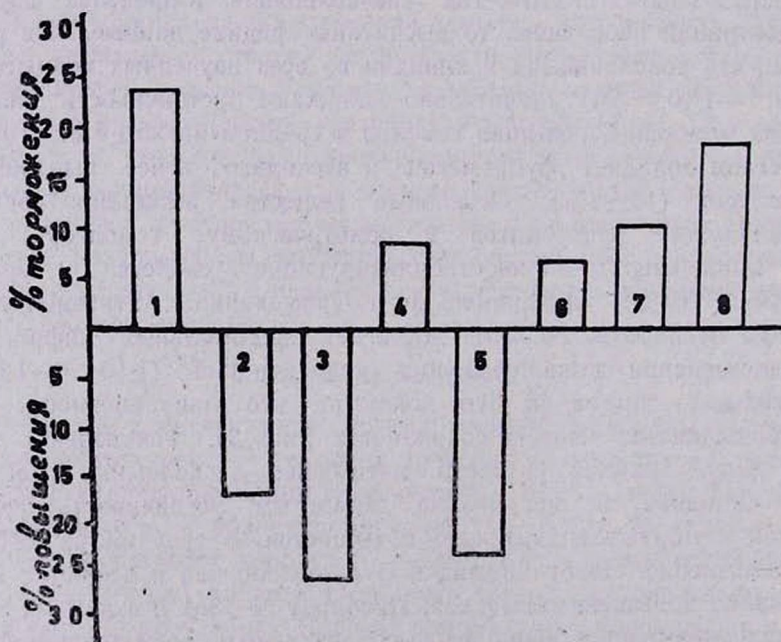


Рис. 2. Изменение устойчивости мембран эритроцитов к осмотическому гемолизу (опыты *in vivo*). По оси абсцисс: 1—хинидин, 2—новокаиномид, 3—фубромеган, 4—метамизил, 5—коламин, 6—метилурацил, 7—пропранолол, 8—препарат № 7351. По оси ординат: торможение и повышение гемолиза в процентах.

Т а б л и ц а

Сопоставление антиаритмической активности и мембраностабилизирующих свойств препаратов на осмотический гемолиз эритроцитов

| Препараты       | Противоаритмическая доза в мг/кг | Общий % стабилизирующего действия in vitro/in vivo |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|
| Препарат № 7351 | 1,5                              | 27,5/1,8                                           |
| Пропранолол     | 2                                | 26,4/8                                             |
| Тримеканн       | 2,8                              | 18,1/—                                             |
| Хинидин         | 3                                | —/22,5                                             |
| Фубромеган      | 3                                | —/—                                                |
| Метамизил       | 5                                | —/5,8                                              |
| Новокаионамид   | 50                               | —/—                                                |
| Коламин         | 300                              | 13,7/—                                             |
| Метилурацил     | 300                              | 20,8/5                                             |

Примечание. + Тримеканн in vivo не изучали.

Большое число липоидорастворимых веществ, рассматриваемых как анестетики, наркотики, транквилизаторы, противосудорожные, антигистаминные, могут быть объединены по своей способности повышать устойчивость биологических мембран [9]. Это определение касается не только электрической стабилизации мембран, но и увеличения устойчивости различных биомембран к разным повреждающим воздействиям, в том числе и к осмотическому гемолизу [9, 10 и др.]. Имеются данные, что низкие концентрации анестетиков стабилизируют и предохраняют клеточные и субклеточные мембраны, понижая их проницаемость [13, 14 и др.].

Исходя из того, что большинство изученных нами противоаритмических веществ обладает местноанестезирующим, холинолитическим свойствами, можно думать о наличии у них мембраностабилизирующих свойств. Результаты проведенных опытов показали, что in vitro наиболее выраженным антигемолитическим свойством обладают препарат № 7351, пропранолол и тримеканн, т. е. те, которые являются наиболее активными противоаритмическими веществами [4, 5]. В то же время установлено, что тримеканн, пропранолол и препарат № 7351 обладают выраженным местноанестезирующим действием на роговицу глаза кролика и на седалищный нерв лягушки [3, 4]. Мембраностабилизирующий и хинидинподобный эффект пропранолола и других  $\beta$ -адреноблолирующих веществ подтверждается экспериментальными данными других авторов [15]. Повышение гемолиза новокаионамидом и хинидином едва может отрицать роль мембраностабилизирующего эффекта в механизме действия противоаритмических веществ, так как хинидин значительно тормозит гемолиз в опытах на животных, а новокаионамид на данной модели аритмии проявляет активность только в субтоксических дозах (50 и более мг/кг). По-видимому, полученные in vitro концентрации хинидина настолько велики, что вызывают перерастяжение и разрыв мембраны. При трансформации же в организ-

ме до эритроцитарных мембран достигают очень небольшие его концентрации, вызывающие стабилизацию мембраны.

Таким образом, наблюдается определенная зависимость между высокоэффективным противоаритмическим и выраженным мембраностабилизирующим свойствами трех наиболее активных веществ—препарата № 7351, пропранолола и тримекаина. В то же время большинство веществ, снижающих устойчивость мембран к осмотическому гемолизу, оказывается неактивными или слабоактивными на данной модели экспериментальной аритмии.

### В ы в о д ы

1. Препарат № 7351, пропранолол и тримекаин, вызывающие значительное повышение устойчивости эритроцитарной мембраны к осмотическому гемолизу, обладают в то же время выраженным противоаритмическим свойством на модели аритмии, вызванной раздражением электрическим током ушка сердца кошки.

2. Большинство веществ, понижающих устойчивость мембраны к осмотическому гемолизу,—новокаиномид, метамизил, коламин—почти неактивны на данной модели экспериментальной аритмии.

Институт кардиологии  
МЗ Арм. ССР

Поступила 2/VII 1976 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ճ. Ա. ԴՅԱԴՅՈՒՐԱ

ՈՐՈՇ ՀԱՎԱԱՌԻԹՄԻԿ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ԷՐԻԹՐՈՑԻՏԱՅԻՆ ԹԱՂԱՆԹԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ն փ ն ի մ

Ուսումնասիրված են էլեկտրական գրգռով ստացված առիթմիայի մոդելի վրա որոշ ակտիվ հակաառիթմիկ նյութերի թաղանթակայունացնող հատկությունները: Որպես թաղանթային ակտիվության ուսումնասիրման մոդել վերցված է արյան կարմիր գնդիկների թաղանթների կայունությունը օսմոթիկ հեմոլիզի նկատմամբ, այսինքն՝ նրանց հակահեմոլիթիկ ազդեցությունը:

Հայտնաբերված է երեք նյութերի հակաառիթմիկ և թաղանթակայունացնող հատկությունների միջև որոշ օրինաչափություններ: Պրեպարատ № 7351-ը, պրոպրանոլոլը և տրիմեկաինը, որոնք 9 ուսումնասիրված նյութերից ամենաակտիվ հակաառիթմիկ հատկությունները ունեն, ցուցաբերել են ամենաբարձր թաղանթակայունացնող հատկություններ:

Ուսումնասիրված նյութերի մեծամասնությունը իրենցում են էրիթրոցիտային թաղանթների դիմադրությունը օսմոթիկ հեմոլիզի նկատմամբ:

## ЛИТЕРАТУРА

1. Апоян Н. А., Саядян Ж. Б. Биологич. журнал Армении, 1972, 8, стр. 23.
2. Николаев Н. М. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М., 1968.
3. Прянишникова Н. Т. Фармакология и токсикология, 1959, 2, стр. 138.
4. Самвелян В. М. Известия АН Арм. ССР (серия биол.), 1964, 18, 3, стр. 15.
5. Самвелян В. М., Львов М. В., Джанполадян Е. Г. Тезисы докладов III съезда фармакологов СССР. Киев, 1971, стр. 242.
6. Самвелян В. М., Оганесян Л. С. Известия АН Арм. ССР (серия биол.), 1964, 17, 6, стр. 36.
7. Rosenbleth A., Ramos G. Amer. Heart J., 1947, 33, 5, 677.
8. Seeman P. J. Cell. Biol., 1967, 32, 55.
9. Seeman P. M. Pharm. Rev., 1972, 24, 4, 1583.
10. Seeman P., Kwant W. O., Sanks T. Bioch. Bioph. Acta, 1969, 183, 499.
11. Seeman P. and Roth S. Bioch. Bioph. Acta, 1972, 255, 171, 1372.
12. Seeman P. and Weinstein J. Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 11, 1737.
13. Skon J. C. Acta Pharmacol. Toxicol., 1954, 10, 325.
14. Spirtes M. and Guth P. S. Bioch. Pharm., 1963, 12, 37.
15. Wiehold G., Hellenbrecht D. at all Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 1437.