

3. Горизонтова М. П., Алексеев О. В., Чернух А. М. Бюлл. экспер. биологии, 1975, 3, стр. 22.
4. Коган А. Х. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1961, 1, стр. 112.
5. Штифт А. К. В кн.: Материалы V конференции патологоанатомов Латвии, т. 2. Рига, 1968, стр. 19.
6. Archer R. J. of Path. and Bact., 1969, 78, 1, 95.
7. Thuuberg R. Exp. Cell. Res., 1937, 40, 108.

УДК 616.12—008.318:615.22—092.9

Г. С. ГАСПАРЯН, Ш. И. АЛЕКСАНИЯ

СУТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА К НЕКОТОРЫМ АРИТМОГЕННЫМ И ПРОТИВОАРИТМИ- ЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВАМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Проведены хронофармакологические исследования с целью выявления суточного ритма в аритмогенном действии строфантина и антиаритмическом эффекте индерала, препарата № 876476 («С») и хронотолерантности к строфантину.

Выявлена различная реакция организма на принятую дозу препарата в зависимости от времени суток.

Для лечения сердечной недостаточности и нарушений кровообращения сердечные гликозиды до настоящего времени остаются незаменимым лекарственным средством. Однако при длительном их применении и нередко при передозировках возникают различные нарушения ритма сердечных сокращений [1—3]. Эти гликозидные аритмии устраняются отменой гликозида, а также применением таких известных противоаритмических веществ, как хинидин, новокаинамид, лидокаин, и главным образом индерал, принадлежащий к группе β -адреноблокирующих веществ [1, 5—7]. Все указанные препараты обладают рядом побочных и нежелательных эффектов. Большинство из них угнетает и без того ослабленную сократительную функцию миокарда. Специфическим антагонистом по отношению к строфантину являются донаторы сульфгидрильных групп (цистеин, унитиол), однако наряду с устранением строфантиновой интоксикации они устраняют и положительный кардиотонический эффект сердечных гликозидов [5]. С этой точки зрения синтез и изыскание новых противоаритмических веществ, обладающих антистрофантиновым действием, а также кардиотонической активностью, имеют большое теоретическое и практическое значение.

До настоящего времени при назначении лекарственных веществ клиницистами не учитывается время суток, хотя известно, что реакция организма на принятую дозу препарата в течение суток значительно меняется [4, 8—10].

В этом плане нами проведены хронофармакологические исследования с целью выявления циркадианной хронотолерантности к строфантину «К», хроночувствительности к одному из новых производных тиено-

хинолина препарату с гос. регистрационным № 876476, условно обозначенному как «С», и к индералу.

Материал и методика

Эксперименты проведены на 60 морских свинках массой 220—280 г и 30 белых мышах массой 19—25 г.

Каждые 4 часа (6 раз в сутки) наркотизированным уретан-хлоралозой (1 г/кг и 50 мг/кг соответственно) и переведенным на искусственное дыхание морским свинкам внутривенно вводилась аритмогенная доза строфантина (500 мкг/кг). Сразу после наступления гликозидной аритмии животным внутривенно вводилась пороговая противоаритмическая доза исследуемого препарата (индерал в дозе 0,2 мг/кг и препарат «С» в дозе 2 мг/кг). Электрокардиограмма регистрировалась во II стандартном отведении на электрокардиографе ЭЛКАР-2.

Эксперименты с выявлением суточной толерантности к смертельной дозе строфантина проводились на белых мышах. Каждые 4 часа интактным мышам внутрибрюшинно вводилась пороговая смертельная доза строфантина. Математическое моделирование осуществлялось индивидуальным косайнор-анализом Халберга методом наименьших квадратов на ЭВМ ЕС-1020.

Результаты и обсуждение

Нами обнаружены противоаритмические антистрофантиновые свойства у некоторых производных тиенохинолина, синтезированных на кафедре органической химии Ереванского государственного университета. Препараты эти не только не угнетают сократительную функцию миокарда, но и обладают некоторыми кардиотоническими и спазмолитическими свойствами. Большим преимуществом этих химических соединений является их низкая токсичность.

Хронофармакологическое антистрофантиновое действие наиболее активного вещества из тиенохинолиновой группы (препарата «С») сопоставлялось с таковыми индерала.

Полученные данные показали, что нормальный синусовый ритм нарушался от токсической дозы строфантина быстрее в ночное время суток, чем в дневное. В ночные часы (2,6 часов) ритм нарушался через 60—66 сек, в дневное время (14, 18 часов) через 120—168 сек, т. е. в ночное время суток чувствительность к аритмогенной дозе строфантина повышалась более чем в два раза. Скорость наступления аритмии при введении строфантина морским свинкам зависит от времени суток и носит характер циркадианной ритмичности.

Нарушенный строфантином ритм восстанавливался препаратом «С» быстрее в дневное время суток, чем в ночное (рис. 1). Как видно из хронограммы, ритм восстанавливался препаратом в 14—18 часов через 4 мин, а в 2—6 часов через 10—12 минут. Пороговая противоаритмическая доза в течение суток не менялась. Индивидуальным косайнор-ана-

лизом выявлен 24-часовой ритм—акрофаза $85,8^\circ$ или 15 часов 16 мин., амплитуда 255 сек, мезор 430 сек ($P < 0,05$).

Нарушенный ритм удавалось восстановить как индералом, так и препаратом «С» быстрее в дневное время суток, нежели в ночное (рис. 2). В 11—15 часов ритм восстанавливался через 2,5—3 мин, в 3—7 часов через 6—4 минуты. Выявлен 24-часовой ритм в восстановлении нарушенного ритма индералом; акрофаза ритма— $21,5^\circ$ или 1 час 26 мин., амплитуда 131 сек, мезор ритма 235 сек ($P < 0,05$).

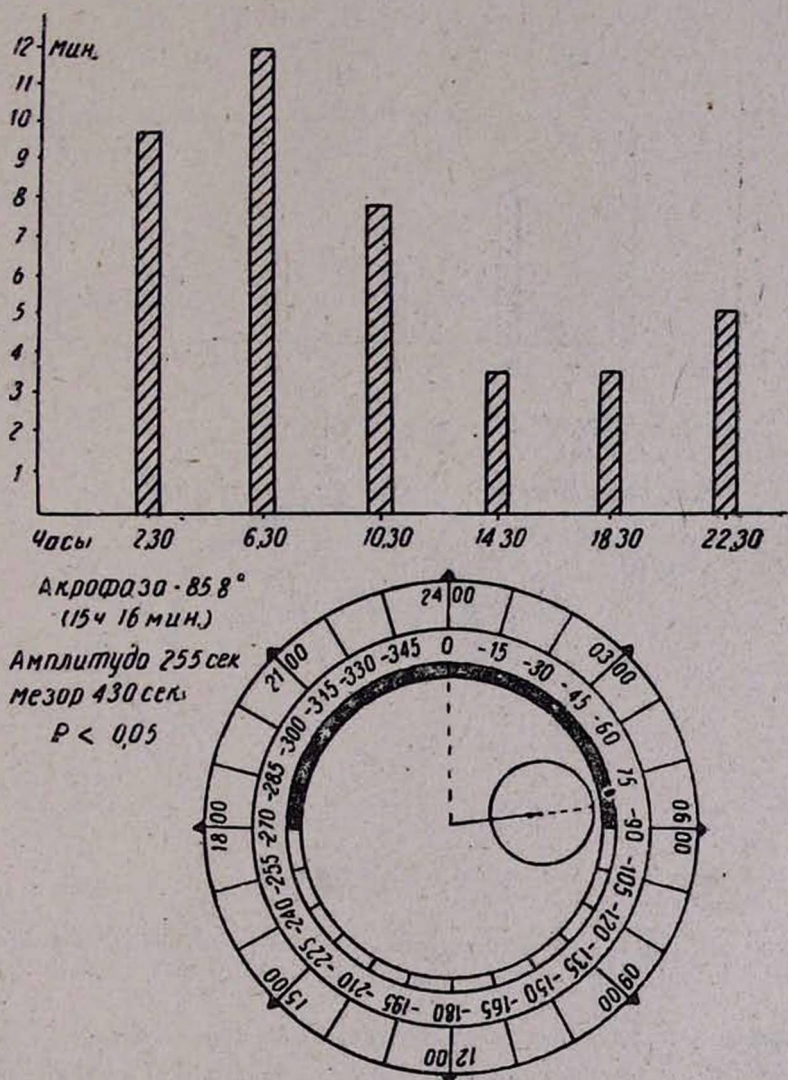


Рис. 1. Зависимость чувствительности к препарату «С» от времени суток у морских свинок.

В гибели мышей от пороговой смертельной дозы строфантина косайнор-анализом выявлен околосуточный ритм (рис. 3). Из хронограммы видно, что в ночное время (4 часа) имела место 100% гибель от поро-

вой смертельной дозы. Днем (12 часов) от той же дозы погибло 20% животных. Здесь доверительный круг перекрывает центр косайнора, акрофаза ритма—23,3° или 2 часа 26 мин, амплитуда 29 сек, мезор 91,8 сек ($P > 0,05$).

Хронофармакологические исследования обнаружили наличие достоверного 24-часового ритма в аритмогенном действии строфантина, а также в противоритмическом эффекте препарата «С» и индерала в опытах на морских свинках. Обнаружен околосуточный ритм гибели мыш-шей от строфантина.

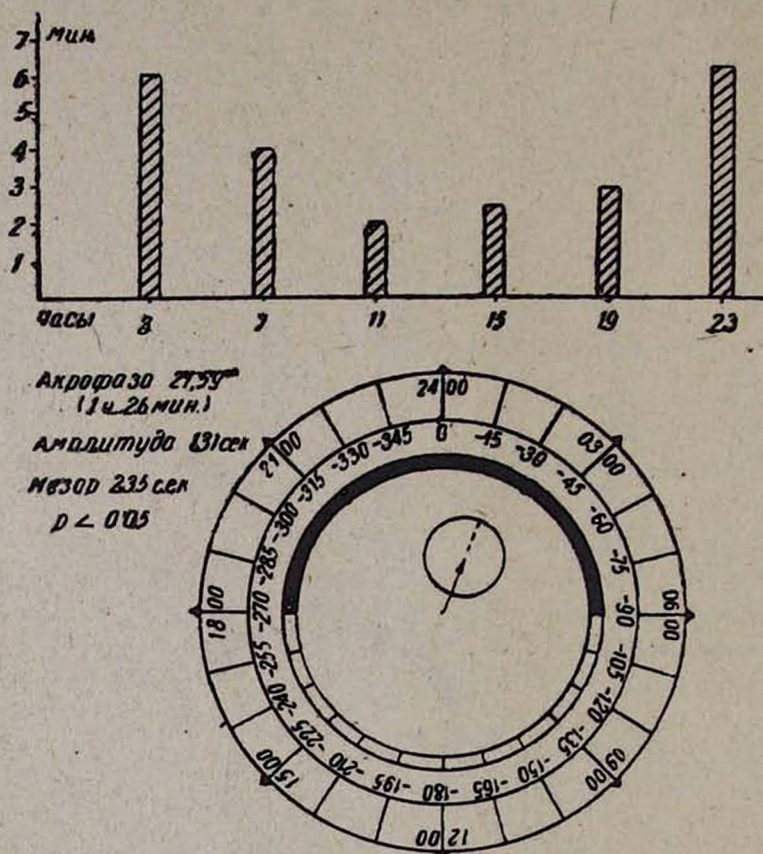
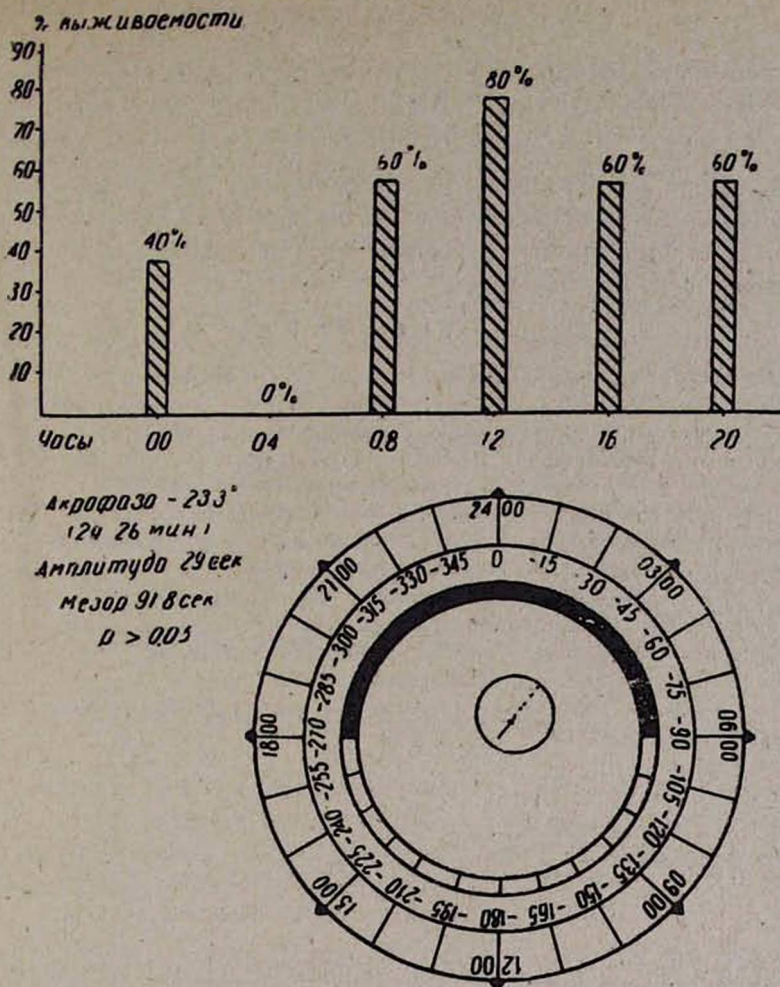


Рис. 2. Зависимость чувствительности к индералу от времени суток у морских свинок.

Таким образом, провоцирующее аритмогенное действие строфантина наиболее токсично и опасно в период от 22 до 6 часов утра. Применение индерала наиболее эффективно в 11—16 часов, а препарата «С» — в 14—18 часов дня. Эти хронофармакологические данные могут помочь в назначении антиаритмических и лекарственных веществ, а также устранить опасность применения обычных доз строфантина в ночной период, особенно у больных инфарктом миокарда и недостаточностью сердца.



ՐԻՏ. 3. Տյութննա քրոնոտոլերանտնոթյուն քյաշեյ ք կտրոֆանտինս «Կ».

Ինստիտստ քարդիոլոգիի նմ. Լ. Ա. Օգանեսյան
ՄՅ Արմ. ՏՏՐ

Փոստսւիլա 5/IV 1983 ք.

Գ. Ս. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Շ. Ի. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ

ՍՐՏԻ ԶԳԱՅՆՈՒԹՅԱՆ ՕՐԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՓՈՐՁՆԵՐՈՒՄ ՈՐՈՇ
ԱՌԻԹՄՈԳՆՆ ԵՎ ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ՆԿԱՏՄԱՄԲ

Քրոնոֆարմակոլոգիական հետազոտությունները կոսայնոր անալիզի միջոցով հայտնաբերեցին, որ ստրոֆանթինը ավելի տոքսիկ ազդեցություն ունի գիշերային, քան ցերեկային ժամերին, իսկ ինդերալի և «Ե» պրեպարատի հակառիթմիկ հատկությունները ավելի արտահայտված են ցերեկային ժամերին:

DAILY CHANGES OF HEART SENSIBILITY TO SOME
ARRHYTHMOGENIC AND ANTIARRHYTHMIC SUBSTANCES
IN EXPERIMENT

In chronopharmacological experiments by the cosinor analysis it was obtained that strophantin is more toxic at night than in the day time, and the antiarrhythmic substances inderal and preparation "C" are more effective in the day time.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вотчал Б. Е., Слуцкий М. Е. Сердечные гликозиды. М., 1973.
2. Генденштейн Э. И., Костин Я. В. Некоторые вопросы фармакологической коррекции нарушений сердечного ритма и чувствительности миокарда к токсическому действию строфантина (IV Всесоюз. съезд фармак.). Л., 1976, стр. 45.
3. Генденштейн Э. И., Сернов Л. Н. Кардиология, 1982, 4, стр. 62.
4. Емельянов И. П. Формы колебаний в биоритмологии. Новосибирск, 1976.
5. Меерсон Ф. З., Пиенникова М. Г., Погосян Л. А. и др. Механизмы кардиотонического действия сердечных гликозидов. М., 1968.
6. Чазов Е. И., Боголюбов В. М. Нарушения ритма сердца. М., 1972, стр. 248.
7. Чазов Е. И. В сб.: Современные проблемы кардиологии. М., 1982, стр. 5.
8. Halberg F. Chronobiologia, vol. VIII, july-sept., 1981, 3, 275.
9. Halberg F. Documenta Geigi, Switzerland, 1978.
10. Meyer J., Delea S., Bartter C. In: Temporal aspects of therapeutics. I. Urquhart and F. Jates, 1973, 143.

УДК 613.63.612.351

О. З. НАГАШЯН, С. Е. ГАРИБЯН

СОСТОЯНИЕ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ
ПОСТУПЛЕНИИ НОВОГО РЕГУЛЯТОРА РОСТА РАСТЕНИЙ
ПАРАФЕНА В ОРГАНИЗМ БЕЛЫХ КРЫС

Изучено влияние нового регулятора роста растений, производного 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты—парафена на монооксигеназную ферментную систему эндоплазматического ретикулаума клеток печени. Установлено, что многократное поступление препарата в низких дозах в организм белых крыс вызывает повышение активности одного из ключевых ферментов системы монооксигеназ—п-гидроксилазы анилина. Полученные данные свидетельствуют о возможном взаимодействии препарата парафен с указанной ферментной системой.

Применение в сельском хозяйстве регуляторов роста растений и загрязнение ими объектов внешней среды выдвигает в качестве одной из первоочередных задач изучение влияния их на организм животных и человека.

Учитывая высокую биологическую активность системы монооксигеназ и их роль в формировании ответа организма на воздействие чужеродных соединений, мы задались целью изучить активность ферментов этой системы при введении белым крысам нового регулятора роста растений—парафена.