

6. Инструкция по санитарно-химическому исследованию резины и изделий из нее для контакта с пищевыми продуктами. М., 1976.
7. Колб В. Г., Камышников В. С. В кн.: Клиническая биохимия. Минск, 1971, с. 114.
8. Лемперт М. Д. В кн.: Биохимические методы исследования. Кишинев, 1968, с. 205.
9. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования. М., 1974.
10. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование допустимых уровней загрязнений кожи (методические указания). М., 1980.
11. Станкевич В. В., Генель С. В., Глоевая В. Л. В кн.: Токсикология и гигиена применения полимерных материалов в пищевой промышленности. М., 1980, с. 127.
12. Шефтель В. О. Полимерные материалы (токсические свойства). М., 1982.

УДК 615.03

А. С. ОГАНЕСЯН

СВЯЗЫВАНИЕ ДИМЕКУМАРОНА, ФУБРОМЕГАНА И КВАТЕРОНА С АЛЬБУМИНОМ СЫВОРОТКИ КРОВИ (сообщение II)

Проведено исследование связывания четвертичных аммониевых соединений—димекумарона, фубромегана и кватерона—с сывороточным альбумином методом равновесного диализа. Установлено, что степень связывания препаратов с альбумином прямо пропорциональна их липофильности.

Димекумарон, фубромеган и кватерон—четвертичные аммониевые соединения, проявляющие высокую биологическую активность [1—3].

Фармакологический эффект лекарственных средств в немалой степени обусловлен скоростью всасывания, распределения и выведения препаратов в организме. Одним из факторов, влияющих на процессы распределения и выведения лекарств, является их способность взаимодействовать с сывороточным альбумином [7, 8]. Скорость и степень такого взаимодействия зависят от структуры препаратов и обусловлены характером возникающих при этом химических связей. Так, при «гидрофобном типе» связи, характеризующемся взаимным притяжением неполяризованных участков взаимодействующих молекул, степень связывания с альбумином зависит, в первую очередь, от липофильности связывающихся соединений [5]. «Гидрофобный тип» связи с белками характерен для многих веществ, в том числе для четвертичных аммониевых соединений [5, 9, 10].

В связи с этим представляло интерес исследование зависимости степени связывания четвертичных аммониевых соединений—димекумарона, фубромегана и кватерона—с альбумином сыворотки крови от их липофильности.

Материал и методы

В исследованиях были использованы растворы препаратов (10^{-4} М) и лиофилизированного альбумина сыворотки крови («Lachema» ЧССР, $5 \cdot 10^{-4}$ М) в фосфатном буфере (рН-7,4). Связывание соединений с альбумином изучали методом равновесного диализа [6], используя

полупроницаемую мембрану («Lachema») при 37°C. Концентрацию соединений определяли через каждые 30 мин до наступления кинетического равновесия спектрофотометрически на приборе «Specord UV VIS» в УФ-области. Степень связывания рассчитывали по методу Behm и Wagner [6].

Величину липофильности препаратов характеризовали коэффициентом распределения соединений в системе н-октанол/буфер согласно общепринятому методу [9, 10].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что кинетическое равновесие для всех трех препаратов наступало в интервале 5—6 часов после начала эксперимента. За этот период примерно 46% кватерона и 9% фубромегана связывались с альбумином, а димекумарон практически не взаимодействовал с белком. В то же время величина коэффициента распределения димекумарона наиболее низкая (0,008), немногим выше у фубромегана (0,12) и значительно возрастает у кватерона (14,4, таблица). Из приведенной таблицы видно, что между величинами коэффициентов распределения препаратов и степенью связывания с белком существует пропорциональная зависимость. Чем выше липофильность (больше P_0), тем больше соединение связывается с альбумином.

Зависимость степени связывания димекумарона, фубромегана и кватерона с сывороточным альбумином от их липофильности

Соединение	% связывания	P_0 октанол/буфер
Димекумарон	0	0,008±0,002
Фубромеган	9,4±1,8	0,12±0,04
Кватерон	46,5±11,2	14,44±2,7

Примечание. $p=10$, $r=0,05$.

Зависимость такого рода была получена Wasserman [10], а позже Neef с соавт. [9] и для других представителей класса четвертичных аммониевых соединений. При этом увеличение липофильности и степени связывания соединений с белками авторы объясняли как возрастанием молекулярного веса веществ одного гомологического ряда, так и введением в молекулы соединений неполярных радикалов.

Сравнение полученных результатов с данными Wasserman и Neef позволяет предположить, что резкое повышение липофильности и степени связывания с альбумином у кватерона зависит, вероятно, от наличия в его структуре неполярных радикалов.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что степень связывания димекумарона, фубромегана и кватерона с альбумином находится в прямой зависимости от их липофильности.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступила 25/1 1986 г.

ԴԻՄԵԿՈՒՄԱՐՈՆԻ, ՖՈՒԲՐՈՄԵԳԱՆԻ ԵՎ ԿՎԱՏԵՐՈՆԻ ԿԱՊՈՒՄՔ:
ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ ԱՂՐՈՒՄԻՆԻ ՀԵՏ

Հավասարակշիռ դիալիզի մեթոդով ուսումնասիրված է շորրորդաին ամ-
ոնիումային միացությունների դիմեկումարոնի, ֆուբրոմեգանի և կվատերոնի
կապումը արյան շիճուկի հետ: Հաստատված է, որ կապման աստիճանը ամե-
նից բարձր է կվատերոնի դեպքում, զգալիորեն ցածր է ֆուբրոմեգանի և հա-
մարյա հավասար է զրոյի դիմեկումարոնի դեպքում: Ստացված տվյալները
ցույց են տալիս, որ այդ դեղամիջոցների ալբումինի հետ կապման աստիճանը
հարաբերական կախվածություն մեջ է նրանց ճարպասիրությունից:

A. S. HOVANESSIAN

THE CONNECTION OF DIMECUMARONE FUBROMEGANE AND
QUTERONE WITH THE BLOOD SERUM ALBUMIN

The study of the quarteral ammonium compounds—dimecumarone,
fubromegan and quaterone with serum albumin has been studied by the
method of balanced dialysis. The data obtained show the proportional
dependance of the degree of the preparations connection with albumin
on their lipophilness.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Александр Р. А.* Биол. журн. Армении, 1960, XXII, 3, с. 55.
2. Кватерон и опыт его клинического применения (под редакцией А. Л. Мнджояна).
Ереван, 1966, с. 390.
3. *Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Авакян О. М., Калдрикян М. А.* Димекумарон-
противоэвзвенный препарат. Ереван, 1982, с. 150.
4. *Коренман И. М.* Экстракция в анализе органических веществ. М., 1977, с. 200.
5. *Чегер С. И.* Транспортная функция сывороточного альбумина. Бухарест, 1975,
с. 250.
6. *Behm H. L., Wagner J. G.* Research. Commun. in Chemical Pathology and Phar-
macology, 1979, 26, 145.
7. *Belpaire F. M., Bagaret M. G.* Acta Clinica Belgia, 1978, 33, 151.
8. *Gibaldi M., McNamara P. J.* European J. of Clinical Pharmacology, 1978, 13, 373.
9. *Neef R., Mifer S., Ojgin R.* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacology, 1985-
328, 103.
10. *Wasserman O.* Arznmithell-Forchuring, 1972, 22, 11.

УДК 616.131.3—08

И. Х. ГЕВОРҚЯՆ

О НАЛИЧИИ ОСМОРЕЦЕПТОРОВ В АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКЕ

Установлено, что в артериальной стенке имеются центростремительные чувстви-
тельные нервные окончания, воспринимающие колебания осмотического равновесия
крови,—осморецепторы. Раздражение их путем введения в просвет артерии гипертониче-
ского раствора различных лекарственных веществ приводит к возникновению рефлекс-
торной реакции с множеством трофических сдвигов, положительно сказывающихся на
течении и исходе многих заболеваний.

Инфузия в просвет артерии лекарственных веществ в отличие от
внутривенного метода сопровождается возникновением ряда как субъ-