

1. Каценович Р. А., Костко С. З., Арифджанова У. А. и др. Изменение толерантности к физической нагрузке у больных со стенокардией при раздельном и сочетанном применении обзидана, коринфара и изоптина // Кардиология.—1984.—24, № 6.—С. 69—73.
2. Костко С. З., Тригулова Р. Х., Аскаров Ш. А. и др. Влияние различных антагонистов Ca^{++} на толерантность к нагрузке и гемодинамику больных ИБС // Материалы II съезда кардиологов Литвы.—Каунас, 1984.—С. 31—32.
3. Овсянников В. И. Регуляторные механизмы венозных сосудов сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—1978.—45 с.
4. Смоленский В. С., Абиндер А. А., Каменкер С. М. Антагонисты кальция в лечении больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Клин. медицина.—1985.—2, 63.—С. 17—27.
5. Ткаченко Б. И., Дворецкий Д. П., Овсянников В. И. и др. Регионарные и системные вазомоторные реакции.—Л.: Наука, 1971.—295 с.
6. Чума Л. А. Исследование влияния антагонистов Ca^{++} на гемодинамику больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... мед. наук.—Ташкент, 1985.—18 с.
7. Belemann P., Ferru D., Lubbecke F. et al. ^3H nitrendipine, a potent calcium antagonist, binds with high affinity to cardiac membranes // Arzneimittelforsch.—1981.—31, N 12.—P. 2064—2067.
8. Ehler F. J., Roeske W. R., Itoga E. et al. The binding of ^3H nitrendipine to receptors for calcium channel antagonist in the heart, cerebral cortex, and ileum of rats // Life Sci.—1982.—30, N 12.—P. 2191—2202.
9. Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle // Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.—1977.—17, N 1.—P. 149—166.
10. Henry P. D. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem // Amer. J. Cardiol.—1980.—46, N 6.—P. 1047—1058.
11. Imai S., Kitagawa T. A comparison of the differential effects of nitroglycerin, nifedipine, and papaverine on contractions induced in vascular and intestinal smooth muscle by potassium and lanthanum // Jap. J. Pharmacol.—1981.—31, N 1.—P. 193—199.
12. Lathrop D. A., Valle-Aguilera J. R., Millard R. W. et al. Comparative electrophysiological and coronary hemodynamic effects of diltiazem, nisoldipine, and verapamil on myocardial tissue // Amer. J. Cardiol.—1982.—49, N 4.—P. 613—620.
13. Millard R. W., Grupp G., Grupp I. L. et al. Chronotropic, inotropic, and vasodilators actions of diltiazem, nifedipine and verapamil // Circ. Res.—1983.—52, Suppl. 1, P. 29—39.
14. Pepine C. J., Conti C. R. Calcium blockers in coronary heart disease // Mod. Concepts Cardiovascular Dis.—1981.—50, N 11.—P. 61—66.
15. Ribeiro L. G., Brandon T. A., Debauche T. L. et al. Antiarrhythmic and hemodynamic effects of calcium channel blocking agents during coronary arterial reperfusion // Amer. J. Cardiol.—1981.—48, N 1.—P. 69—74.
16. Theroux P., Waters D. D., Attaki G. S. et al. Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina // Circulation.—1979.—60, N 3.—P. 504—509.
17. Vanhoutte P. M. Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle // Ibid.—1981.—65, Suppl. 1.—P. 11—19.
18. VanNuelen J. M., Vanhoutte P. M. Selectivity of calcium antagonism and serotonin antagonism with respect to venous and arterial tissues // Angiology.—1981.—32, N 3.—P. 476—484.
19. Warltier D. S., Hardman H. F. Transmural gradient of coronary blood flow following dihydropyridine calcium antagonist and other vasodilator drugs // Basic Res. Cardiol.—1983.—78, N 6.—P. 644—653.
20. Zsoter T. T., Church J. G. Calcium antagonists. Pharmacodynamic effects and mechanism of action // Drugs.—1983.—25, N 2.—P. 93—112.
21. Terry R. W. Nifedipine therapy in angina pectoris: evaluation of safety and side effects // Amer. Heart J.—1982.—104, N 3.—P. 618—689.

Ин-т эксперим. медицины АМН СССР, Ленинград

Поступила 08.07.85

УДК 616.12.008.318—092:616.127—008.939.15+616.12—008.318—085.272.2.014.425

В. В. Фролькис, Р. А. Фролькис, Г. Я. Дубур,
Ю. В. Хмелевский, В. Г. Шевчук, С. Ф. Головченко, Л. С. Мхитарян,
Г. С. Воронков, В. А. Циомик, И. В. Лысенко, Н. Б. Поберезкина

АНТИОКСИДАНТЫ КАК АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Возникновение аритмий связано с изменением клеточных миокардинальных мембран, их электрических свойств, транспорта ионов. Вот почему антиаритмический эффект присущ мембраноактивным соедине-

ниям, обладающим стабилизирующим влиянием на мембраны. К таким соединениям, мы полагаем, можно отнести синтетические и природные антиоксиданты, влияющие на состояние липидно-белкового бислоя мембран.

Цель работы — изучение антиаритмического действия препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, на примере четырех моделей аритмий, вызванных вазопрессинном, строфантином, адреналином и хлоридом кальция.

Препарат 1 представляет собой натриевую соль 2,6-диаметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидроникотиновой кислоты — водорастворимое четырехзамещенное производное 1,4-дигидропиридина, обладающее низкой токсичностью: LD_{50} при внутривенном введении составляет 3400 мг/кг [8]. Препарат 2 — натриевая соль 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-бискарбонилуксусной кислоты LD_{50} — 3200 мг/кг. Препарат 3 — дибунол (бутилированный гидрокситолуол) — 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол; LD_{50} — 3000 мг/кг. Препарат 4 — α -токоферол (витамин Е) — 6-ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-хромон — природный антиоксидант, встроенный в липидную фазу мембран. Все препараты — сильные антиоксиданты, которые влияют главным образом на стадии инициации и продолжения цепей перекисления липидов; «гасят» активный радикал RO ; предупреждают развитие свободнорадикальных реакций с разветвленными цепями [7, 10]. Производные 1,4-дигидропиридина, как известно, являются также блокаторами кальциевых каналов [23].

Методика

Опыты проведены на 380 белых крысах-самцах массой 300—400 г и 52 кроликах-самцах массой 2,5—3 кг, наркотизированных этаминалом натрия (30 мг/кг массы, внутривенно). Вазопрессинную аритмию воспроизводили внутривенным введением 0,1—1,0 Е/кг гормона, строфантиновую — введением 0,2 мг/кг строфантина, адреналиновую — введением 50 мкг/кг адреналина, хлоркальциевую — введением 10 %-ного раствора $CaCl_2$ в дозе 30—150 мг/кг. Постоянство введения препаратов обеспечивалось насосом с расходом жидкости 0,01 мл/с.

Производные 1,4-дигидропиридина, 100 мг/кг дибунола, 50 мг/кг α -токоферола вводили за 60 мин до моделирования аритмий. В контрольных опытах вводили физиологический раствор.

Системное артериальное давление, давление в полости левого желудочка сердца, его первую производную регистрировали с помощью полиграфа РМ-86 фирмы «Нихон Конден» (Япония). Максимальную скорость укорочения волокон миокарда определяли по описанной ранее [16] методике, минутный объем крови — тормодилуционным методом [5, 15]. Нарушение ритма сердца фиксировали на электрокардиографе «Элкар-6» в трех стандартных и двух грудных (V_1 и V_5) отведениях, при скорости движения бумажной ленты 100 мм/с и усилении, при котором 1 мВ соответствовал 20 мм. ЭД₅₀ (размер дозы, вызывающей 50 % эффекта, принятого за стандарт) определяли экспресс-методом [11].

В опытах с введением аритмогенных средств и испытываемых препаратов выделяли мембраны миокарда — сарколеммы [19], митохондрий [18] и саркоплазматического ретикулума [17]. Биохимические исследования включали определение в мембранах активности K^+ , Na^+ -АТФазы [6], Ca^{2+} -АТФазы [22], креатинфосфокиназы (КФК) [4], связывание и поглощение $^{45}Ca^{2+}$ методом миллипор-фильтрации [21]. Исследовали также содержание фосфолипидов [27], процентное соотношение отдельных их фракций, активность мембраносвязанной фосфолипазы [2], уровень продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида [12], содержание свободных жирных кислот [14]. В миокарде определяли компоненты антиоксидантных систем — содержание сульфгидрильных групп [25], активность глутатионредуктазы в постмитохондриальной фракции ткани миокарда [13]. Содержание белка определяли по известному методу [20]. Результаты опытов обработаны методом вариационной статистики.

Введение вазопрессина (1 Е/кг) вызывает выраженные проявления коронарной недостаточности — на ЭКГ обнаруживается увеличение зубца T вплоть до появления гигантского шпильеобразного зубца, смещение интервала $S-T$ вверх по отношению к изолинии либо сглаживание зубца T и снижение интервала $S-T$ ниже изолинии. Одновременно снижается сократительная функция миокарда, падает ударный и минутный объем крови, нарастает общее периферическое сопротивление сосудов. Развивается аритмия в виде нарушения функций автоматизма (синусовая брадикардия и аритмия, миграция водителя ритма), проводимости (артиовентрикулярная блокада) и возбудимости (экстрасистолия одиночная или по типу бигеминии, тригеминии, групповых экстрасистол). Так, нарушение проводимости наблюдалось в 71,4 %, экстрасистолии возникали в 57 % случаев. Важно подчеркнуть, что существуют естественные ситуации, когда вазопрессин в крови достигает концентраций, вызывающих реакцию сердечно-сосудистой системы [26].

Таблица 1. Влияние производных 1,4-дигидропиридина на нарушение функций проводимости и возбудимости сердца, вызванных вазопрессином у крыс

Условие опыта	Атриовентрикулярная блокада (II—III степень)		Экстрасистолия	
	Частота выявления, %	Продолжительность, с	Частота выявления, %	Продолжительность, с
Физиологический раствор (0,2 мл внутривенно)	0	0	0	0
Вазопрессин (1 Е/кг)	71,4	50,0±2,2	57,0	31,0±6,7
Вазопрессин после 3-дневного введения препарата 1	16,1	15,0±0,1	33,3	5,0±0,1
Вазопрессин после 3-дневного введения препарата 2	30,3	10,0±0,1	33,3	6,0±1,2

Предварительное введение препаратов дигидропиридинового ряда однократно внутривенно за 1 ч до воспроизведения вазопрессиновой аритмии или в течение трех дней внутрибрюшинно не только резко уменьшало частоту возникновения аритмии при введении вазопрессина, но и существенно сокращало ее продолжительность (табл. 1).

Исследовательские препараты ослабляли патогенное влияние вазопрессина на кардио- и гемодинамику у кроликов. Так, если вазопрессин в дозе 0,2 Е/кг до введения препарата снижал внутрижелудочковое давление на 15 %, dp/dt_{max} — на 32,9 %, V_{max} — на 20,2 %, ударный объем крови — на 20,6 %, минутный объем крови — на 44,4 %, то после предварительного введения препарата 1 (10 мг/кг, внутривенно) эти сдвиги составляли соответственно 4,0, 16,0, 15,9, 1,7, 27,1 и 33,3 %.

При моделировании хлоркальциевой аритмии (100 мг/кг кальция хлорида) у 69 % крыс развивалась фибрилляция желудочков сердца, приводившая в 50 % случаев к гибели от остановки сердца. Введение препарата 1 в зависимости от дозы ослабляло или предупреждало развитие аритмии. Так, на фоне препарата (10 мг/100 г массы, внутривенно) хлоркальциевая фибрилляция сердца развивалась только у 40 % животных, длительность ее резко уменьшалась, гибель животных сокращалась до 6 %. При увеличении дозы препарата до 12,9 мг/100 г частота фибрилляций сокращалась до 17 %, гибель животных не наблюдалась. Введение препарата из расчета 15 или 20 мг/100 г массы полностью предотвращало развитие фибрилляций.

При моделировании у кроликов строфантиновой аритмии (0,2 мг/кг, внутривенно) развивалась атриовентрикулярная блокада, и все животные гибли. Предварительное введение 20 мг/кг препарата 1 ослабляло развитие строфантиновой аритмии и полностью предотвращало гибель животных от остановки сердца.

По нашим данным, препарат 1 — более эффективное антиаритмическое средство, чем хинидин. Как видно из табл. 2, ЭД₅₀ (размер дозы, вызывающей 50 % эффекта, принятого за стандарт) у хинидина и препарата 1 примерно одинаковый. Вместе с тем токсичность (ЛД₅₀) у препарата 1 значительно ниже, чем у хинидина. Это приводит к тому, что антиаритмический индекс (отношение ЛД₅₀ к ЭД₅₀) значительно выше у препарата 1.

Таблица 2. Антиаритмическая активность препарата 1 и хинидина при вазопрессиновой аритмии у крыс

Исследуемый препарат	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг (острая токсичность)	Антиаритмический индекс (ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀)
Препарат 1	12,4±0,3	740 (527,7±1036,0)	59,6
Хинидин	13,1±0,4	156 (111,4±218,4)	11,9

Таблица 3. Влияние дибунола на развитие фибрилляции и гибель животных при моделировании хлоркальциевой аритмии

Условие опыта	Частота выявления, %	
	фибрилляция сердца	гибель животных
Физиологический раствор (0,2 мл внутривенно)	0	0
Хлористый кальций (10 %-ный раствор, 150 мг/100 г)	83,3	66
Хлористый кальций после введения разных доз дибунола:		
2,0 мг/100 г	66,6	66
3,2 »	66,6	33
6,3 »	13,7	8,2
10,0 »	0	0

В следующей серии опытов изучали влияние дибунола на развитие хлоркальциевой аритмии. Как видно из табл. 3, постепенное увеличение дозы дибунола от 2 до 10 мг/100 г массы выявило, что наиболее выраженное антиаритмическое действие оказывает препарат в дозе 10 мг/100 г массы. Введение этой дозы дибунола в 100 % случаев предупреждало развитие фибрилляции и гибель животных от остановки сердца. Иногда наблюдали резкое уменьшение или полное блокирование возникновения экстрасистол предсердной и атриовентрикулярной природы, миграции водителя ритма, атриовентрикулярной проводимости. Так, если до введения дибунола синусовая аритмия развивалась у 91,6 % животных, миграция ритма — у 50,2 %, экстрасистолия — у 48,7 %, пароксизмальная тахикардия — у 34,7 %, атриовентрикулярная блокада — у 23,1 %, то на фоне дибунола нарушения сердечного ритма составляли 24,8; 21,5; 12,8 и 4,9 % соответственно.

Предварительное введение дибунола приводило к уменьшению частоты развития нарушений ритма сердца и при вазопрессиновой аритмии. Так, если при введении вазопрессина нарушения проводимости наблюдалось у 69 % животных, а развитие экстрасистолии — у 60 %, то после введения дибунола — у 36,2 % и 32,0 % соответственно.

В следующей серии изучали влияние α-токоферола на аритмогенную активность кальция хлорида, вазопрессина, адреналина. Резуль-

таты исследований показали, что пятидневное внутрибрюшинное введение α -токоферола в дозе 50 мг/кг массы ослабляло развитие экспериментальных аритмий, предупреждало гибель животных (табл. 4). Подобную закономерность наблюдали и при внутривенном введении вазопрессина (1 Е/кг) и адреналина (50 мкг/100 г массы).

Таблица 4. Влияние α -токоферола на частоту развития хлоркальциевой аритмии

Вид аритмии	Частота случаев, %	
	хлористый кальций	α -токоферол+хлористый кальций
Синусовая аритмия	75	16,6
Миграция водителя ритма	58,3	16,6
Экстрасистолия	100	41,6
Пароксизмальная аритмия	33,3	0
Атриовентрикулярная блокада	66,6	16,6
Фибрилляция	82,7	19,4

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что исследованные антиоксиданты — производные дигидропиридина, дибунол и α -токоферол ослабляют, а во многих случаях предотвращают возникновение различных аритмий, связанных с нарушением возбудимости и проводимости сердца.

Представляло существенный интерес изучить молекулярные механизмы, через которые реализуется антиаритмогенное влияние этих препаратов.

Исследования показали, что введение аритмогенного вещества — вазопрессина — сопровождается отчетливыми изменениями липидного состава саркоплазматического ретикулума (СР) и сарколеммы (СЛ) кардиоцитов: снижением концентрации фосфолипидов, изменением соотношения их отдельных классов в сторону понижения фосфатидилхолина и нарастания лизофосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, что свидетельствует о повышенном распаде фосфолипидов (табл. 5). В мембранах миокарда увеличивается концентрация свободных жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов. Применение производных 1,4-дигидропиридина, как видно из табл. 5, существенно влияет на состав липидов мембран, предупреждая изменения, свойственные эффекту вазопрессина. Так, под влиянием профилактического применения препарата значительно угнетается активность фосфолипазы. Уровень в мембранах СР и СЛ фосфолипидов, их отдельных фрак-

Таблица 5. Влияние препарата 1, производного 1,4-дигидропиридина, на состав и митохондрий (МХ) при

Условие опыта	Статистический показатель	Фосфолипиды, мкмоль/белок, мг	Фосфоли		
			фосфатидилхолин	лизофосфатидилхолин	фосфатидилэтаноламин
Интakтные кролики	M	0,39	60,0	1,5	21,0
	$\pm m$	0,01			
Введение препарата 1	M	0,37	65,0	2,0	20,0
	$\pm m$	0,02			
	P	>0,05			
Введение вазопрессина	M	0,25	48,0	4,0	30,0
	$\pm m$	0,01			
	P	<0,05			
Введение вазопрессина на фоне препарата 1	M	0,36	60,0	2,0	22,0
	$\pm m$	0,02			
	P	>0,05			

ций, содержание жирных кислот и продуктов ПОЛ в этих опытах практически не отличаются от контрольных. Следует отметить, что производное 1,4-дигидропиридина не только связывают продукты ПОЛ, предупреждают их накопление и тормозят распад липидов, но и увеличивают в тканях активность антиоксидантных систем. Так, активность (мкмоль/мг белка/мин) глутатионредуктазы постмитохондриальной фракции миокарда при применении препарата 1 повышалась с $1,05 \pm 0,07$ до $1,4 \pm 0,17$ ($P < 0,01$) в условиях введения адреналина.

При воспроизведении вазопрессиновой аритмии отчетливо изменяются показатели, характеризующие системы транспорта Ca^{2+} : снижается способность мембран СР связывать и поглощать $^{45}\text{Ca}^{2+}$, повышается связывание $^{45}\text{Ca}^{2+}$ митохондриями, угнетается активность главного компонента кальциевого насоса — Ca^{2+} -АТФазы (табл. 6). Выраженные изменения кальциевого насоса СР миокарда под действием вазопрессина приобретают особое значение при сопоставлении их с изменением в этих условиях активности мембранного (М) изофермента КФК, обеспечивающего энергией процесс захвата кальция СР. Активность КФК в мембранах СР снижается в этих условиях более чем на 26 %, что в комплексе с изменением Ca^{2+} -АТФазы и липидной структуры мембраны может объяснить снижение способности СР к транспорту внутриклеточного кальция во внутриретикулярные депо. Угнетается также активность K^+ , Na^+ -АТФазы, что может нарушить систему натрий-кальциевого обмена и привести к повышению внутриклеточной концентрации кальция.

Известно, что клетки синусового узла обладают относительно низким потенциалом покоя, а входящий ионный ток, ответственный за пик потенциала действия в клетках узла, является преимущественно кальциевым [24]. Увеличение содержания кальция в клетке, отмечающееся при действии модуляторов аритмий, может приводить к угнетению потенциала покоя синусового узла и соответственно его способности генерировать импульсы возбуждения.

Применение препарата 1, производного 1,4-дигидропиридина, предотвращает повреждения ион-транспортных систем мембран миокарда, что отчетливо видно из табл. 6. В этих условиях опыта не изменяются Ca^{2+} -АТФаза и КФК ретикулула, K^+ , Na^+ -АТФаза сарколеммы, нормализуется поглощение кальция митохондриями СР. Аналогичные сдвиги вызывал и препарат 2.

Важнейший природный антиоксидант — α -токоферол. При различных патологических состояниях (гипоксии, ишемии) миокарда наблюдается угнетение антиоксидантной системы. Недостаток α -токоферола объясняют его избыточным использованием в антиоксидантных реакциях в связи с активацией при этих состояниях пероксидации

липидов в мембранах саркоплазматического ретикулула (СР), сарколеммы (СЛ)
вазопрессиновой аритмии

ЛДН, %		СЖК в СР, мкг/мг белка	Фосфолипаза в СР, мкг НЭЖК мг белка · ч	Накопление МДА (мкмоль/мг белка)		
сфингомиелин	неидентифици- рованные			СР	СЛ	МХ
8,0	9,5	65,4 7,4	28,0 1,7	9,6 1,8	4,3 0,52	2,36 0,15
7,0	6,0	56,1 10,1 >0,05	30,0 2,2 >0,05	9,6 1,7 >0,05		2,10 0,36 >0,05
6,0	12,0	96,1 8,4 <0,05	52,0 2,15 <0,05	17,4 1,62 <0,05	6,8 0,64 <0,01	3,61 0,11 <0,01
7,0	9,0	68,4 9,3 >0,05	29,0 1,3 >0,05	8,4 2,1 >0,05	4,18 0,44 >0,05	2,52 0,13 >0,05

липидов [9]. α -Токоферол оказался весьма эффективным средством для профилактики ишемических состояний [3].

Применение α -токоферола в условиях адреналиновой аритмии, как видно из табл. 7, способствует нормализации активности глутатионовой антиоксидантной системы: достоверному снижению активности глутатионредуктазы в миокарде, повышению содержания сульфгидрильных групп, что важно для проявления физиологической активности ферментов, содержащих SH-группы, —КФК, сукцинатдегидрогеназы и др.

Таблица 6. Влияние препарата 1, производного 1,4-дигидропиридина, на ион-транспортные системы мембран миокарда при вазопрессиновой аритмии у кроликов

Условие опыта	Статистический показатель	Саркоплазматический ретикулум				Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ митохондриями, нмоль/мг белка	Сарколемма	
		Ca^{2+} -АТФ-аза, мкмоль F_H /мг белка мин	Связывание $^{45}\text{Ca}^{2+}$, нмоль/мг белка	Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$, нмоль/мг белка	КФК, мкмоль креатина/мг/белка $\times$ мин		K^+ , Na^+ -АТФ-аза, мкмоль F_H /мг белка $\times$ час	Связывание $^{45}\text{Ca}^{2+}$, нмоль/мг белка
Интактные животные	$M \pm m$	0,36 0,01	32,10 5,56	72,80 7,3	1,81 0,03	73,0 10,7	5,15 0,53	10,20 0,69
Введение препарата 1	$M \pm m$ p	0,37 0,06 >0,05	36,8 6,5 >0,05	69,3 4,0 >0,05	1,98 0,06 <0,05	70,5 7,7 >0,05		
Введение вазопрессина	$M \pm m$ p	0,25 0,01 <0,01	12,60 0,09 <0,01	40,80 5,0 <0,01	1,36 0,02 <0,01	99,50 6,60 <0,05	3,34 0,62 <0,01	15,97 1,80 <0,05
Введение вазопрессина на фоне препарата 1	$M \pm m$ p	0,35 0,07 >0,05	24,40 0,01 <0,05	70,20 2,0 >0,05	1,73 0,13 >0,05	74,40 11,20 >0,05	4,94 0,62 >0,05	11,1 1,25 >0,05

Таблица 7. Содержание SH-групп и активность глутатионредуктазы в миокарде при применении α -токоферола на фоне введения в качестве аритмогенного фактора адреналина

Условия опыта	Исследуемые показатели	
	Общее содержание SH-групп, мкмоль/г $\times$ мин	Активность глутатионредуктазы, мкмоль/мг $\times$ мин
Контроль	$16,05 \pm 0,5$	$3,25 \pm 0,08$
Введение гидрохлорида адреналина (0,4 мл 0,1 %-ного раствора)	$12,8 \pm 0,8$ $P < 0,05$	$5,0 \pm 0,25$ $P < 0,05$
Применение α -токоферола в дозе 25—30 мг/кг массы через 3 ч после введения адреналина	$14,45 \pm 0,4$ $P_1 < 0,05$	$4,22 \pm 0,18$ $P_1 < 0,05$

Примечание. P — по сравнению с контролем; P_1 — по сравнению с введением адреналина

В условиях повышенной активности ферментов превращения глутатиона, свойственной влиянию адреналина на миокард, как фактора, активирующего ПОЛ, дополнительное введение природного антиоксиданта (α -токоферола) частично заменяет действие глутатионредуктазы, что и приводит к некоторому ее снижению. Такое взаимодействие в условиях патологии играет, по-видимому, положительную роль и является одной из причин наблюдаемого нами при введении витамина Е повышения выживаемости животных, которым в качестве аритмогенного фактора вводили адреналин.

Таким образом, ослабление или предотвращение развития аритмии на фоне антиоксидантов, как показали наши исследования, связано с

тем, что антиоксиданты предупреждают вызываемые аритмогенными веществами изменения состава липидов мембран — содержания холестерина, фосфолипидов, соотношения основных фракций фосфолипидов в мембранах, препятствуют нарушению ион-транспортных систем и ферментов их энергообеспечения — угнетению Ca^{2+} -АТФазы СР, K^{+} , Na^{+} -АТФазы СЛ, КФК в СР; связывания и поглощения кальция СР миокарда. Введение антиоксидантов стабилизирует липиды внутриклеточных мембран, задерживая их лизис и повышая устойчивость к действию фосфолипазы А; ингибирует ПОЛ в мембранах СР и СЛ. В связи с сочетанием антиоксидантных свойств, способности тормозить распад фосфолипидов мембран и препятствовать накоплению продуктов их гидролиза эти препараты поддерживают функциональную активность ферментов и их комплексов в биологических мембранах, а также, возможно, сохраняют структурно-функциональную целостность этих мембран, их барьерные свойства для ионов. Препараты 1 и 2 (производные 1,4-дигидропиридина) обладают также свойствами антагонистов кальция, препятствуя накоплению его в тканях. Высокая антиаритмическая эффективность производных дигидропиридина, очевидно, связана с тем, что они одновременно являются антиоксидантами и блокаторами кальциевых каналов.

Мы полагаем, что дальнейший поиск антиаритмических средств целесообразно вести на пути синтеза веществ, обладающих несколькими биологическими эффектами — сочетанием антиоксидантных свойств с блокадой кальциевых каналов, антиоксидантных и β -адреноблокаторных свойств.

V. V. Frolkis, R. A. Frolkis, G. Ya. Dubur, Yu. V. Khmelevsky,
V. G. Shevchuk, S. F. Golovchenko, L. S. Mkhitaryan, G. S. Voronkov,
V. A. Tsiomik, I. V. Lysenko, N. B. Poberezkina

ANTIOXIDANTS AS ANTIARRHYTHMIC REMEDIES

The experiments on rats and rabbits with the use of four models of arrhythmias induced by vasopressin, epinephrine, strophanthine and CaCl_2 have shown that the antioxidants derivatives of 1,4-dihydropyridines (dybunol and α -tocopherol) possess a marked antiarrhythmic effect. The administration of antioxidants decreased the occurrence of extrasystoles, disturbances of atrioventricular conductivity and heart fibrillation. The above drugs prevent changes in the phospholipid composition of membranes, activation of peroxidation, decrease the activity of phospholipases, prevent the decrease of Ca^{2+} -ATPase and binding and uptake of Ca^{2+} by sarcoplasmic reticulum and promote the increase of K^{+} , Na^{+} -ATPase of sarcolemma, creatine phosphokinase of sarcoplasmic reticulum.

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences of the USSR, Kiev
Institute of Cardiology, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Брокерхоф Р., Дженсен. Липолитические ферменты: Пер. с англ.— М.: Мир, 1978.— 584.
2. Величко Л. Н., Тимофеев В. П., Шефер И. А. Микрометод денситометрического определения фракций фосфолипидов крови тонкослойной хроматографией на пластинах «Silufol UV-254» // Вопр. мед. химии.— 1980.— № 2.— С. 275—277.
3. Гладчук А. Б., Хмелевский Ю. В. Активность ферментов сыворотки крови крыс с экспериментальным инфарктом миокарда при введении α -токоферола // Укр. биохим. журн.— 1981.— 53, № 4.— С. 102—105.
4. Гринио Л. П., Консисторум А. В. Исследование креатинфосфокиназы в сыворотке крови у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией // Вопр. мед. химии.— 1964.— 10, № 1.— С. 70—73.
5. Гуревич М. И., Бернштейн С. А., Голов Д. А. Определение сердечного выброса методом термодилуции // Физиол. журн. СССР.— 1967.— 55, № 3.— С. 350—354.
6. Даниленко М. П., Ким Э. А., Омарова Р. Д., Есырев О. В. Действие ацетилхолина на Na^{+} , K^{+} -АТФазную активность разных препаратов сарколеммы миокарда // Вопр. мед. химии.— 1983.— № 1.— С. 29—33.
7. Дубур Г. Я., Зилбер Ю. А., Велена А. Х. и др. Многоступенчатое исследование регуляции перекислительных процессов в биологических мембранах антиоксидантами 1,4-дигидропиридинового ряда // Изв. АН ЛатвССР.— 1975.— № 7.— С. 65—68.

8. Зидермане А. А., Дубур Г. Я., Зилбер А. М. и др. Противоопухолевое действие производных дигидропиридина и дигидропиримидина // Там же.— 1971.— № 4.— С. 77—81.
9. Меерсон Ф. З., Белкина Л. М., Уловцев А. А. и др. Применение антиоксидантов для предупреждения экспериментального инфаркта миокарда и реоксигенационных нарушений функции сердца // Кардиология.— 1980.— 20, № 10.— С. 81—86.
10. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.— М.: Медицина, 1984.— 69 с.
11. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология.— 1978.— 41, № 4.— С. 497—502.
12. Стальная И. Д., Гаршивили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1977.— С. 66—68.
13. Beutler E. Glutathione reductase: stimulation in normal subjects by riboflavin supplementation // Science.— 1969.— N 3893.— P. 613—615.
14. Duncombe W. G. The colorimetric determination nonesterified fatty acids in plasma // Clin. chim. acta.— 1964.— 9, N 2.— P. 122—125.
15. Fegler G. Measurement of Cardiac Output in anaesthetized animals by a termodilution method // Quart J. Exp. Physiol.— 1954.— 39, N 2.— P. 153—160.
16. Grunkemir G. L., Burg B. S., Anderson R. P. et al. A simple method for calculating V_{max} // J. Lab. Clin. Med.— 1974.— 84, N 2.— P. 235—240.
17. Harigaya Sh., Schwartz El. Rate of calcium binding and uptake in normal and failing human cardiac muscle membrane vesicles and mitochondria // Circulat. Res.— 1969.— 25, Dec.— P. 781—794.
18. Hogeboom G. H., Schneider W. C. Isolation of intact mitochondria from rat liver: some biochemical properties of mitochondria and submicroscopic particulate material // J. Biol. Chem.— 1948.— 172, N 2.— P. 619—633.
19. Lowis P. I., Sulakhe P. V. Isolation of sarcolemmal membranes from cardiac muscle // Int. J. Biochem.— 1976.— 7, N 11.— P. 547—558.
20. Lowry O. H., Rosenbrongn N. J., Farr A. L. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem.— 1951.— 193, P. 265—275.
21. Martonosi A., Feretos R. Sarcoplasmic reticulum/ The uptake of Ca by sarcoplasmic reticulum fragments // Ibid.— 1964.— 239, N 2.— P. 648—658.
22. Martonosi A., Feretos R. Sarcoplasmic reticulum: Correlation between adenosine triphosphatase activity and Ca uptace // J. Biol. Chem., 1964.— 239, N 2.— P. 659—668.
23. Nayler W. G. Calcium antagonists: classification and properties // Calcium regul. calcium antagonists: Symp. 182nd Meet, Amer. Chem., Soc.— New York; Washington D. C., 1982.— P. 1—16.
24. Puech P. The electrophysiological bases of cardiac arrhythmias // Triangle.— 1983.— 22, N 1.— P. 11—21.
25. Sedlak I., Lidsay R. M. Estimation of total proteinbounng and nonprotein sulphhydryl groups in tiscue with Elman s reagent // Anal. Biochem.— 1968.— N 25.— P. 192—205.
26. Shelton R. L., Kinney R. M., Robertson G. L. The regulation of vasopressin function in healtt and disease // Rev. Progr. Horm. Res.— 1977.— 33, N 6.— P. 333—385.
27. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin I. A universal reagent for phospholipid analysis // J. Chromatogr.— 1975.— 114, N 1.— P. 129—141.

Ин-т геронтологии АМН СССР;
Ин-т кардиологии МЗ УССР, Киев

Поступила 22.05.85

УДК 612.12—001.36—07:616.127—072

А. А. Мойбенко, В. Ф. Сагач, И. Е. Буряков, Г. И. Марченко

ЗОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЕЙ, А ТАКЖЕ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В МИОКАРДЕ ПРИ ЕГО ЛОКАЛЬНОМ ИММУННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

В исследованиях, проведенных ранее на модели иммунного повреждения миокарда [4], было показано, что основные патогенетические моменты в развитии наблюдающейся шоковой реакции — снижение сократительной функции сердца и ограничение венозного возврата крови к сердцу вследствие ее депонирования на периферии сосудистого русла [6, 9]. Нарушение сократительной функции миокарда имело зональ-