

УДК 615.783:534.121.2

БИОХИМИЯ

Н. Т. ПРЯНИШНИКОВА, Г. В. ТОЛСТИКОВА

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ИСКУССТВЕННЫЕ БИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОСФОЛИПИДНЫЕ МЕМБРАНЫ

(Представлено академиком С. Е. Севериным 23 I 1975)

Ранее было показано, что физико-химические свойства анестезирующих веществ имеют большое значение в механизме их действия⁽¹⁻⁴⁾. В связи с этим представлялось целесообразным выяснить, связаны ли другие виды пейротропной активности, например, аналгетический эффект, с физико-химическими свойствами соединений. Оказалось, что аналгетическое действие морфиноподобных веществ зависит от их межфазной активности⁽⁵⁾. Высказывалось предположение, что для взаимодействия аналгетиков с рецептором существенное значение имеет их липофильность⁽⁶⁾.

В настоящей работе изучалась связь фармакологического действия наркотических аналгетиков с их влиянием на липоид-содержащие поверхности раздела — бислой лецитина. Были испытаны наркотические аналгетики разного химического строения: морфин, промедол, фентанил, фенадон и палфий.

Так как по модели Грина и др.⁽⁷⁾ в мембране имеется «сквозной» слой липидов, то исследуя проводимость искусственной липидной мембраны при разных концентрациях соответствующих веществ, по-видимому, можно оценить роль «липидной» компоненты мембраны в механизме их действия.

В качестве модели была избрана бислойная лецитиновая мембрана, сформированная по методу Мюллера и соавт.⁽⁸⁾ на отверстии диаметром 1 мм в тефлоновом стаканчике, помещенном в кварцевую ювету. Использовали 2% раствор яичного лецитина в *n*-гептане. Идентификацию яичного лецитина с образцом синтетического лецитина⁽⁹⁾ проводили тонкослойной хроматографией, и.к. спектрами и дисперсией оптического вращения. По обе стороны от мембраны находился раствор, содержащий 0,25 *M* сахарозу, 5 *mM* хлористый калий, 5 *mM* трис-HCl (рН 7,0) при *t*=30°. Сопротивление мембран измерялось с помощью схемы, включающей источник напряжения, калиброванные сопротивления, электромметр и самописец КСП-4. На мембрану при помощи двух хлорсеребряных электродов подавали потенциал 50 м.в. Мембраны имели сопротивление $(0,8 \pm 0,02) \cdot 10^7$ ом·см².

Проведено две серии опытов. В первой серии сделана попытка изучить влияние аналгетиков на электропроводность и стабильность мембраны при условии их введения в буферный раствор с одной стороны мембраны. Во второй серии опытов исследовали те же параметры при введении веществ с обеих сторон мембраны. При выборе концентраций веществ мы исходили из измерений их поверхностной активности на разных границах фаз. Морфин, промедол, фенадон были изучены в концентрациях 0,01; 0,1; 1; 2; 3; 4 *mM*, палфий и фентанил в концентрациях 0,05; 0,10; 0,15; 0,20 *mM*.

Опыты показали, что все исследованные аналгетики в определенных концентрациях вызывают уменьшение электрического сопротивления бислойной лецитиновой мембраны.

При введении веществ в буферный раствор с одной стороны мембраны отмечается высокая степень ее нестабильности. Введение веществ с обеих сторон обеспечивает сохранение стабильности мембраны. Все дальнейшие

исследования были продолжены в условиях введения анальгетиков с обеих сторон мембраны.

Характер зависимости электрического сопротивления мембраны от концентрации вещества одинаков для всех анальгетиков: установлено снижение электрического сопротивления мембраны при увеличении концентрации препарата. Для каждого анальгетика существует определенный диапазон концентраций, когда эта зависимость выражена в большей степени: для морфина, промедола и фенадона 1,0–2,0 мМ, для пальфия и фентанила 0,05–0,10 мМ. Растворы наркотических анальгетиков в буфере (рН 7,0; $t=30^\circ$) вызывают уменьшение электрического сопротивления искусственной лецитиновой мембраны в пределах от $0,8 \cdot 10^7$ ом·см² до $5 \cdot 10^4$ ом·см², но при совершенно разных концентрациях — от $5 \cdot 10^{-2}$ мМ до 4 мМ (рис. 1).

По влиянию на электропроводность мембраны анальгетики располагаются следующим образом: морфин < промедол < фенадон < пальфий < фентанил. Следует констатировать, что в таком же порядке изученные вещества располагаются и по анальгетической активности (¹⁰, ¹¹). Из этого сопоставления

Рис. 1. Зависимость сопротивления бимолекулярной лецитиновой мембраны (R) от концентрации (C) анальгетических веществ (рН 7,0; $t=30^\circ$); а — для морфина (1), промедола (2), фенадона (3); б — для пальфия (4) и фентанила (5)

может быть сделан вывод о взаимосвязи анальгетического эффекта веществ и их влияния на бислойную лецитиновую мембрану.

Наркотические анальгетики проявляют большое «сродство» к молекулам лецитина, что может быть объяснено их выраженными поверхностно-активными и липофильными свойствами, а также ролью выбранного фосфолипида в структурировании рецептора анальгетиков. По-видимому, бислои фосфатидилхолина могут служить моделью рецептора при изучении действия наркотических анальгетиков.

Научно-исследовательский институт фармакологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
14 I 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. Т. Прянишникова, В. А. Пчелин, ДАН, т. 126, № 6, 1358 (1959).
- ² Н. Т. Прянишникова, ДАН, т. 141, № 5, 1228 (1961).
- ³ Н. Т. Прянишникова, П. А. Ребиндер, В кн.: VII Междунаро. симпозиум по химии природных соединений, Рига, 1970, стр. 342.
- ⁴ Н. Т. Прянишникова, В кн.: Усп. в создании новых лекарственных средств, М., 1973, стр. 227.
- ⁵ Н. Т. Прянишникова, Фармакол. и токсикол., т. 36, 2, 195 (1973).
- ⁶ Ph. Seeman, Pharmacol. Rev., v. 24, 4, 583 (1972).
- ⁷ D. E. Green, J. F. Perdue, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., v. 55, 1205 (1966).
- ⁸ P. Mueller, D. O. Rudin et al., Nature, v. 194, 979, (1962).
- ⁹ В. И. Швеу, Л. Антал и др., ЖОХ, т. 34, 1908 (1964).
- ¹⁰ Н. Т. Прянишникова, К. С. Раевский, Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 75, 3, 67 (1973).
- ¹¹ К. С. Раевский, В кн.: Фармакология моноаминергических процессов, М., 1971, стр. 259.