

Л. А. БЛЮМЕНФЕЛЬД, С. Э. КРАСОВИЦКАЯ и Ш. Д. МОШКОВСКИЙ

ДЕЙСТВИЕ БИГУМАЛЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕМОГЛОБИНА

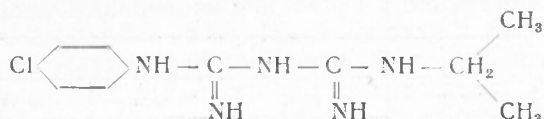
(Представлено академиком А. И. Опариным 20 XI 1952)

Основным источником аминокислот для разных видов возбудителей малярии (сем. Plasmodidae), развивающихся в эритроцитах, является белок гемоглобина — глобин. Отделяющийся от глобина гем выпадает в протоплазме паразита в виде зерен так называемого малярийного пигмента, на чрезвычайную близость которого к гематину указывал на основании своих исследований еще в 1871 г. И. Ф. Щеглов (1), взгляды которого полностью подтвердились в новейшее время на основе спектрального анализа.

Работами Д. Л. Романовского (2) было показано, что противомаларийные препараты вызывают разрушение возбудителей малярии, развивающихся в эритроцитах. В дальнейшем было обнаружено, что под влиянием синтетических препаратов, как метиленовый голубой, акрихин, плазмоцид и др., происходит повреждение указанных форм малярийных паразитов. Обнаруженные в новейшее время формы малярийных паразитов, развивающиеся в клетках, не содержащих гемоглобина, не поддаются действию акрихина, хинина и ряда других «классических» противомаларийных препаратов. С другой стороны, установлено, что все препараты, действующие на эритроцитарные формы возбудителей малярии, способны вызывать повреждение эритроцитов, связанное, в частности, в ряде случаев с образованием метгемоглобина.

На основании приведенных данных напрашивается заключение, что действие противомаларийных препаратов на внутриэритроцитарные формы возбудителя связано с их способностью влиять на состояние гемоглобина.

В отношении нового противомаларийного препарата бигумалья (N₁-p-хлорфенил-N₅-изопропилбигуанид)



в литературе имеются указания (3) на возможность соединения двух его молекул с атомом металла (например меди) с образованием комплекса, в котором атом металла, как и в геме, связан с 4 атомами азота.

М. А. Новикова показала экспериментально, что введение гемина зараженным птицам снижает противомаларийное действие бигумалья. Этот факт можно было бы объяснить способностью гемина «перехватывать» бигумаль, с которым он образует комплекс.

Эти данные, естественно, должны привлечь особое внимание к вопросу о связи противомаларийного действия бигумалья с его отношением к гемоглобину. Открытая в последнее время и исследованная в ряде работ (4-9) реакция трансгемирования — реакция переноса гема гемо-

глубина с глубиной на другой белок, с большой чувствительностью отражающая изменения функционального состояния гемоглобина, казалась нам весьма удобной для изучения этого отношения.

Опыты *in vitro* ставились с раствором оксигемоглобина собаки. Испытуемый препарат добавлялся в количестве 2—6 мг на 50 мл раствора перед началом реакции трансгемирования. Исходная концентрация оксигемоглобина равнялась $2,5 \cdot 10^{-6}$ М (из расчета на гем). Исходная концентрация желатины 1,8 г%. Реакция производилась при температуре $38,6^\circ$ в фосфатном буфере при pH 5,2—5,5. Как известно (9), в этом интервале pH скорость реакции трансгемирования от pH не зависит. Детали методики исследования реакции трансгемирования оксигемоглобина описаны в одном из предыдущих сообщений (7). Параллельно в каждом опыте в тех же условиях измерялась реакция трансгемирования для того же раствора гемоглобина без добавления бигумала.

Для сравнения были поставлены аналогичные опыты с двумя другими бигуанидами, не обладающими противомаларийной активностью (препарат А, соответствующий бигумалу без пропилового остатка, и препарат В — бигумаль с заменой хлора на метильную группу).

Результаты опытов *in vitro* сведены в табл. 1.

Данные табл. 1 показывают, что из исследованных препаратов только бигумаль замедляет реакцию трансгемирования и, следовательно, стабилизирует гемоглобин. Неактивные в противомаларийном отношении

Таблица 1

Дата	Препарат	$T_{1/2}$ * сек.	$\Delta T_{1/2}$
31 III 1951	Бигумаль	510 680	170
7 IV	"	550 690	140
9 IV	"	590 740	150
17 IV	Препарат А	510 510	0
18 IV	" В	510 510	0
14 VI	" А	370 370	0

* Символ $T_{1/2}$ означает время, за которое успела разрушиться половина исходного количества оксигемоглобина. Это время служит мерой скорости реакции и, следовательно, мерой стабильности гемоглобина и также мерой сродства его к кислороду (10).

препараты А и В, несмотря на их химическое сходство с бигумалем, никакого влияния на состояние гемоглобина не оказывают. В качестве иллюстрации приводим рис. 1, где нанесены кинетические кривые реакции трансгемирования для оксигемоглобина собаки в контроле и в опытах с добавлением указанных препаратов.

Опыты *in vivo* были проведены только с бигумалем на собаках. Результаты опытов приведены в табл. 2.

Таблица 2

До введения	Время после введения											
	5 мин.		8 мин.		15 мин.		24 часа		48 час.		72 час.	
	$T_{1/2}$ сек.	Δ	$T_{1/2}$ сек.	Δ	$T_{1/2}$ сек.	Δ	$T_{1/2}$ сек.	Δ	$T_{1/2}$ сек.	Δ	$T_{1/2}$ сек.	Δ

Опыт 19—22 XI 1951 г. Собака 13 кг; введено внутривенно 50 мг бигумала, раствора в 12 мл воды. Оксигемоглобин из бедренной вены. pH 5,22; $t = 38,7^\circ$

380 | 510 | 130 | — | — | 560 | 180 | 810 | 430 | — | — | 420 | 40

Опыт 27—29 XI 1951 г. Собака 9,5 кг; введено внутривенно 44,8 мг бигумала; небольшое количество раствора потеряно при введении. Оксигемоглобин из бедренной вены. pH 5,20; $t = 38,7^\circ$

520 | — | — | 630 | 110 | 590 | 70 | 590 | 70 | 570 | 50 | — | —

Опыт 11—13 XII 1951 г. Собака 12 кг; введено внутривенно 50 мг бигумала. Оксигемоглобин из бедренной вены. pH 5,20; $t = 38,7^\circ$

580 | 730 | 150 | — | — | 750 | 170 | 720 | 140 | 560 | —20 | — | —

Как видно из данных табл. 2, бигумаль, введенный в кровь *in vivo*, вызывает тот же эффект, что *in vitro*. Действие было обнаружено уже в первой порции крови, взятой через 5 мин. после внутривенного введения препарата. Возврат к норме наблюдается через 48—72 часа (в 1-м и 2-м опытах полного возврата к норме за это время не произошло, но соответствующая тенденция не вызывает сомнения).

Результат, полученный при введении бигумалья *in vivo*, тем интересней, что в этих опытах молярная концентрация бигумалья в крови не могла быть выше, чем одна пятидесятая от молярной концентрации гемоглобина, в то время как в опытах *in vitro* молярная концентрация бигумалья в 200 раз превышала концентрацию гемоглобина. В последнем

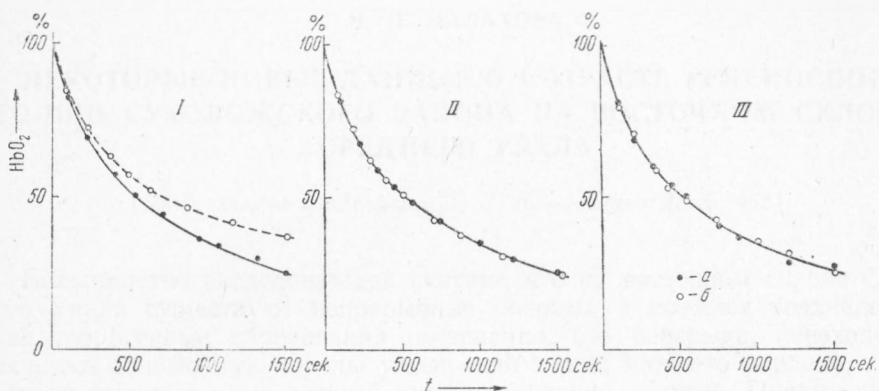


Рис. 1. Реакция трансгемирования между оксигемоглобином и желатиной: а — в контроле, б — с добавлением препарата. I — бигумаль, II — препарат А, III — препарат В

случае можно предположить непосредственное химическое взаимодействие бигумалья с молекулами оксигемоглобина. Замедление реакции трансгемирования при внутривенном введении бигумалья собакам, по-видимому, осуществляется, кроме указанного, с помощью дополнительного механизма.

Было установлено (7, 8), что как ускорение, так и замедление реакции трансгемирования осуществляется при участии центральной нервной системы. Поэтому можно предположить, что замедление реакции трансгемирования при введении бигумалья *in vivo* обусловлено не только непосредственным химическим взаимодействием его с оксигемоглобином, но и при участии регуляторного механизма центральной нервной системы.

Полученные результаты с несомненностью показывают, что бигумаль оказывает сильное влияние на состояние гемоглобина, стабилизируя его молекулу. Этим свойством не обладают близкие к бигумалю бигуаниды, лишённые противомаларийного действия. Для решения вопроса о том, насколько закономерна эта связь между антималярийной активностью химического соединения и его способностью влиять на состояние гемоглобина, необходимы дальнейшие исследования.

Центральный институт усовершенствования врачей
Министерства здравоохранения СССР

Поступило
26 VII 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ И. Ф. Шеглов, О накоплении в крови черного пигмента (Melanaemia), СПб, 1871. ² Д. Л. Романовский, К вопросу о паразитологии и терапии болотной лихорадки, СПб, 1891. ³ F. Curgd, F. Rose, Nature, 158, 707 (1946). ⁴ А. М. Чарный, Л. А. Блюменфельд, ДАН, 73, 1001 (1950). ⁵ Л. А. Блюменфельд, А. М. Чарный, ДАН, 75, 873 (1950). ⁶ Л. А. Блюменфельд, ДАН, 78, 539 (1951). ⁷ С. Э. Красовицкая, Л. А. Блюменфельд, А. М. Чарный, ДАН, 82, 171 (1952). ⁸ С. Э. Красовицкая, Л. А. Блюменфельд, А. М. Чарный, ДАН, 83, 325 (1952). ⁹ Л. А. Блюменфельд, ДАН, 85, № 5 (1952).