

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ОТДЕЛЬНЫХ ПОДТИПОВ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ В НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А. Б. Космачев, О. А. Филько, В. В. Петров¹

В экспериментах на белых крысах показано, что активность пилокарпина, ареколина и ДДВФ в тестах возникновения брадикардии и гиперсаливации варьирует в зависимости от применяемого препарата. При сопоставлении эффективности селективных м-холиноблокаторов установлено, что активность избирательного антагониста м₁-холинорецепторов пирензепина по предупреждению аритмий, вызванных фосфаколом и цианидом калия выше, чем у избирательного м₂-антагониста AF-DX-116, а при воздействии аконитина, хлорида кальция и карбахолина антиаритмогенная активность холиноблокаторов одинакова. Возникновение аритмий различной этиологии, по-видимому опосредовано вовлечением в патологический процесс различных подтипов м-холинорецепторов.

Ключевые слова: холинорецепторы, холинолитики, аритмия сердечной деятельности

ВВЕДЕНИЕ

Популяция м-холинорецепторов в организме животных и человека не является гомогенной и состоит из различных подтипов, отличающихся локализацией, строением и рядом свойств [1]. В частности, в сердце обнаружены холинорецепторы, принадлежащие к подтипу м₂. Это послужило поводом к синтезу и исследованию кардиоселективных препаратов на основе м₂-холиноблокаторов [2]. Вместе с тем регуляция деятельности сердца связана не только с нервными элементами, локализованными в миокарде, но и находится под контролем центральных отделов нервной системы, где кроме н-холинорецепторов присутствуют м₁-холинорецепторы [3].

Таким образом, учитывая сложность регуляции деятельности сердца со стороны парасимпатического отдела нервной системы и связанное с этим разнообразие возможных причин нарушения его функции, представлялось целесообразным изучить роль отдельных подтипов м-холинорецепторов в патогенезе аритмий, вызванных различными химически активными веществами.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на крысах-самцах массой 160 – 220 г, наркотизированных этаминал-натрием (45 мг/кг внутрибрюшинно). Аритмогенную активность холинопозитивных средств: пилокарпина, ареколина и 0,0-диметил-0-(2,2-дихлорвинил)фосфата изучали по их способности вызывать снижение частоты сердечных сокращений. Гиперсаливационный эффект оценивали по факту возникновения усиленного слюноотделения у животных в ответ на введение препара-

та. В обоих случаях холинопозитивные вещества вводили в хвостовую вену экспериментальных животных.

Для изучения кардиоселективности мускариновых антагонистов использовали модели аритмий провоцируемых аконитином (внутривенно, 30 мкг/кг), 10 % раствором хлорида кальция (250 мг/кг), карбахолином (10 мкг/кг, брадиаритмия), фосфаколом (0,56 мг/кг, брадиаритмия), цианидом калия (3 мг/кг, брадиаритмия). м₁- и м₂-холиноблокаторы (соответственно пирензепин и AF-DX-116) в этих экспериментах вводили в вену за 2 мин до холиномиметика. ЕД₅₀ (среднеэффективные дозы, мг/кг) холиноблокаторов рассчитывали по методу Литчфилда.

Ритм сердечных сокращений регистрировали электрокардиографом типа ЭК-6Т-01 во втором стандартном отведении.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментах по сравнению аритмогенной эффективности холиномиметиков в качестве критерия активности изучаемых препаратов использовали показатель ЕД₅₀. Этот показатель является интегральной характеристикой, включающей фармакодинамическую и фармакокинетическую составляющие действия веществ. В связи с этим сопоставление равноэффективных доз исследуемых веществ, установленных в экспериментах *in vivo* в одном из фармакологических тестов, часто не дает необходимой информации для суждения об особенностях механизма взаимодействия изучаемых лигандов с биологической мишенью. Большую информационную ценность, безусловно, имеют показатели отношения среднеэффективных доз, установленных при изучении нескольких фармакологических реакций, опосредованных воздействием на мускариновый рецептор, которые позволяют максимально снизить влияние фармакокинетического компонента на активность веществ.

¹ Лаборатория биохимии (зав. — проф. В. Б. Долго-Сабуров) Института токсикологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург, 193019, ул. Бехтерева, 1.

В связи с этим, на первом этапе исследований способность ряда холиномиметиков вызывать брадикардию у крыс сравнивалась с их активностью по гиперсаливационному тесту (табл. 1). Как следует из представленных данных дозы пилокарпина и 0,0-диметил-0-(2,2-дихлорвинил)фосфата (ДДВФ), вызывающие брадикардию, примерно в 2,7 раза больше соответствующих доз, необходимых для возбуждения саливации. У ареколина наблюдается обратное соотношение величин указанных показателей.

Брадикардия и саливация, вызываемые холинопозитивными средствами, являются следствием их действия на парасимпатические структуры. Поскольку это звено вегетативного отдела нервной системы включает центральный компонент, ганглионарную структуру и периферический синапс и в каждом из синапсов есть пре- и постсинаптические рецепторы, относящиеся к различным подтипам, то отмеченные особенности препаратов, очевидно, связаны с проявлением феномена гетерогенности м-холинорецепторов, а различия в действии холиномиметиков обусловлены их избирательностью в отношении отдельных подтипов м-холинорецепторов.

Таким образом, изменение ритма работы сердца может быть вызвано возбуждением мускариновых рецепторов, различающихся по своим свойствам (M_1 , M_2 и др.).

Во второй серии экспериментов на крысах анализ механизма возникновения аритмий, вызванных различными причинами, проводили с помощью селективных лигандов m_1 - и m_2 -холинорецепторов: пирензепина и AF-DX-116 соответственно [4].

При сопоставлении антиаритмических среднееффективных доз м-холиноблокаторов не выявлено достоверных различий между AF-DX-116 и пирензепином в случае введения аконитина, хлорида кальция и карбахолина. В то же время развитие аритмий под влиянием фосфакола и цианида калия предупреждалось пирензепином в более низких дозах, чем AF-DX-116 (табл. 2).

Так как применяемые в экспериментах холиноблокаторы обладают различным профилем селективности [5], можно заключить, что механизмы развития аритмий, вызванных с одной стороны, аконитином, хлоридом кальция и карбахолиноблокатором, а с другой — фосфаколом и цианидом калия, опосредованы вовле-

Таблица 1. Сопоставление активности холинопозитивных препаратов в различных фармакологических тестах

Холиномиметик	ЕД ₅₀ холиномиметика, мг/кг		ЕД ₅₀ (б) ЕД ₅₀ (с)
	брадикардия (б)	саливация (с)	
Пилокарпин	0,240 ± 0,090	0,089 ± 0,023*	2,7
Ареколин	0,035 ± 0,012	0,081 ± 0,032	0,4
ДДВФ	6,750 ± 1,450	2,440 ± 0,820*	2,7

Примечание. * — данные статистически значимо отличаются от результатов экспериментов по изучению брадикардии ($p < 0,05$).

чением в патологический процесс различных подтипов м-холинорецепторов.

Высокая активность избирательного m_1 -антагониста пирензепина по предупреждению аритмий, вызванных фосфаколом и цианидом калия, свидетельствует о том, что указанные аритмогенные вещества опосредуют свой эффект через m_1 -холинорецепторы. Отсутствие достоверных различий между показателями активности AF-DX-116 и пирензепина при воздействии аконитина, хлорида кальция и карбахолина, вероятно, свидетельствует о том, что аритмогенное действие этих веществ не опосредовано их влиянием на m_1 - и m_2 -холинорецепторы, а связано с действием на м-холинорецепторы иной типовой принадлежности или не связано с непосредственным действием на холинергическую систему. Анализируя действие селективных антагонистов следует обратить внимание на следующий факт. При сохранении примерно одинакового соотношения активности пирензепина и AF-DX-116 по предупреждению аритмий, вызванных аконитином, хлоридом кальция и карбахолином, абсолютные величины ЕД₅₀ холиноблокаторов при воздействии карбахолином были значительно ниже, чем в случае применения двух других аритмогенных веществ. Возможно, популяции рецепторов, воздействие на которые вызывает аритмию в случае аконитина и хлорида кальция, с одной стороны, и карбахолина — с другой, имеют различную локализацию, что обуславливает их неодинаковую фармакологическую доступность для холиноблокаторов.

ВЫВОДЫ

1. Возникновение аритмий, вызванных пилокарпином, ДДВФ, ареколином, аконитином, хлоридом кальция, карбахолином, фосфаколом и цианидом калия в опытах на крысах опосредовано вовлечением в пато-

Таблица 2. Антиаритмическая активность избирательных холиноблокаторов при нарушении сердечного ритма различной этиологии

Холиноблокаторы	ЕД ₅₀ (мг/кг) холиноблокаторов по предупреждению аритмии				
	аконитин	хлорид кальция	карбахолин	фосфакол	цианид калия
AF-DX-116	14,14 ± 4,10	11,86 ± 3,90	0,08 ± 0,03	7,07 ± 2,71	12,75 ± 1,23
Пирензепин	44,80 ± 14,00	29,23 ± 8,30	0,28 ± 0,09	0,71 ± 0,14*	1,13 ± 0,14*

Примечание. * — данные статистически значимо отличаются от результатов экспериментов с AF-DX-116 ($p < 0,05$).

логический процесс различных подтипов м-холинорецепторов.

2. Пилокарпин и ДДВФ, в отличие от ареколина, проявляют большую активность в тесте возникновения саливации, чем в тесте появления брадикардии у крыс.

3. Среднеэффективная доза избирательного M_1 -холиноблокатора пирензепина по предупреждению аритмий, вызванных фосфаколом и цианидом калия выше, чем у избирательного M_2 -холиноблокатора AF-DX-116.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Б. Долго-Сабуров, Ю. А. Шорохов. *Итоги науки и техники. Серия фармакология. Химиотерапевтические средства*, Москва (1989).
2. Э. В. Зеймаль, С. А. Шелковников. *Мускариновые холинорецепторы*, Ленинград (1989).
3. А. Б. Космачев, И. М. Космачева, М. Б. Янхотова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **3**(56), 59 – 61 (1992).
4. A. Giachetti, R. Micheletti, and E. Montagna, *Life Sci.*, **38**, 1663 – 1672 (1986).
5. R. Hammer, *Life Sci*, **33**, 1653 – 1662 (1986).

Поступила 06.12.2000

INVESTIGATION OF THE ROLE OF M-CHOLINORECEPTORS SUBTYPES IN HEART RHYTHM DISTURBANCES OF VARIOUS ETIOLOGY

A. B. Kosmachev, O. A. Fil'ko, and, V. V. Petrov

Institute of Toxicology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 193019 Russia

The experiments on rats showed different activities of pilocarpine, arecoline, and DDVF in tests for the onset of bradycardia and hypersalivation. A comparative study of the activity of selective M-cholinoblockers in preventing the arrhythmias induced by phosphacol and potassium cyanide showed that the activity of M_1 -antagonist pirenzepine is higher as compared to that of the M_2 -antagonist AF-DX-116; at the same time both drugs showed equal activity with respect to arrhythmias induced by aconitine, calcium chloride, and carbachol. It is suggested that the arrhythmias of various etiology involve different subtypes of M-cholinoreceptors.