

Р. А. НАЗАРЕТЯН, А. С. КАЗАРЯН

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕКОТОРЫХ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Регулирующая роль вегетативной нервной системы на сократительную функцию сердца не вызывает сомнений. Поэтому в осуществлении кардиотонического эффекта сердечных гликозидов, а возможно, и других кардиотонических веществ определенное значение должно иметь их влияние на чувствительность и реактивность хеморецепторов сердечной мышцы.

В литературе имеются некоторые данные относительно нормализующего влияния гликозидов наперстянки на ухудшающуюся экономичность к ацетилхолину [3, 5, 6, 8, 9]. На ганглионарных синапсах было показано, что небольшие дозы сердечных гликозидов повышают эффект постганглионарного раздражения, в то время как большие дозы тормозят это действие [7].

Однако по имеющимся данным трудно установить, действуют ли сердечные гликозиды во всех дозах холиномиметически или холинолитически, а также неизвестно, характерно ли это действие только для сердечных гликозидов или оно присуще и другим веществам, обладающим кардиотоническими свойствами.

Нашей целью было сопоставление различных концентраций некоторых кардиотонических веществ по их способности изменять чувствительность «М» и «Н»-холинорецепторов.

Методика. Для изучения влияния препаратов на мускариночувствительные холинорецепторы опыты проводились на изолированном по Штраубу сердце лягушки. Величину миметического или литического действия изучаемых веществ определяли по проценту изменения отрицательного инотропного эффекта ацетилхолина. Предварительно устанавливали концентрацию ацетилхолина, уменьшающую исходную амплитуду сердечных сокращений на 35—45%. После получения повторных, одинаковых эффектов и обработки сердца соответствующими препаратами в течение пяти минут, устанавливали направленность и величину холинергического действия изучаемого вещества по изменению первоначального эффекта ацетилхолина. Для изучения влияния вещества на никотиночувствительные холинорецепторы использовалась прямая мышца живота лягушки. Изолированная прямая мышца живота подвешивалась в ванночку, содержащую 10 мл раствора Рингера в условиях аэрации, и по высоте подъема рычажка определялась шкала чувствительности к различным концентрациям ацетилхолина, в результате развивающейся в течение двух минут ацетилхолиновой контрактуры мышц.

Холинергический эффект определяли по увеличению или уменьшению сокращающего действия ацетилхолина после 8-минутной обработки мышцы раствором исследуемого препарата. Слабыми считались эффекты веществ, не превышающие 5–10%, умеренными—11–30%, а сильными—выше 30%.

Из сердечных гликозидов были изучены строфантин, коргликон, а из других препаратов, обладающих кардиотоническими свойствами,—моноэтаноламин (коламин), метилурацил и препарат Л₁ [1, 2]. Полученные результаты биометрически обработаны.

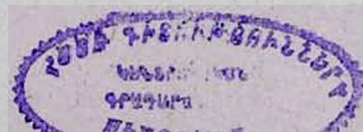
Результаты опытов и обсуждение. Результаты проведенных экспериментов показали, что всем кардиотоническим веществам присуща способность в той или иной степени изменять чувствительность холинорецепторов (табл. 1). Из табл. 1 следует, что строфантин на изолированное сердце лягушки оказывает слабое и мускариномиметическое, и мускаринолитическое действие. В маленьких концентрациях чаще проявляется миметическое действие, а в больших—скорее литическое. Хотя литическое действие несколько превалирует, но разница статистически недостоверна ($P > 0,5$). На рис. 1 представлено постепенное увеличение мускариномиметического эффекта ацетилхолина после введения строфантина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл.



Рис. 1. Запись сокращений изолированного сердца лягушки. Условные обозначения: АХ—ацетилхолин, Р—раствор Рингера. Стрелками указываются моменты воздействия препаратов или раствора Рингера.

На прямую мышцу живота лягушки строфантин оказывает слабый⁸ сенсibiliзирующий эффект в больших разведениях ($1 \cdot 10^{-9}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл), а при увеличении концентрации от $1 \cdot 10^{-7}$ до $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл этот эффект превращается в литический. Коргликон во всех кардиотонических концентрациях оказывает на сердце сильный мускаринолитический эффект, достигающий до 64%. По никотиновым свойствам в малых концентрациях он оказывает слабый сенсibiliзирующий эффект, в больших—слабый литический, наподобие строфантина.

Наиболее выраженными холинергическими свойствами обладает препарат Л₁, который в малых и средних концентрациях ($1 \cdot 10^{-9}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) оказывает выраженный мускариносенсибилизующий, а в высоких ($1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл)—значительный мускаринолитический эффект. На рис. 2 представлено его холиносенсибилизующее действие в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл, которое переходит в полное холинолити-



ческое при увеличении концентрации до $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл. Никотинолитические свойства препарата Л₁ менее выражены, чем мускаринолитические, однако в высоких концентрациях ($1 \cdot 10^{-3}$ г/мл) он оказывает значительное литическое (23%) и умеренное миметическое действие (18,2%).

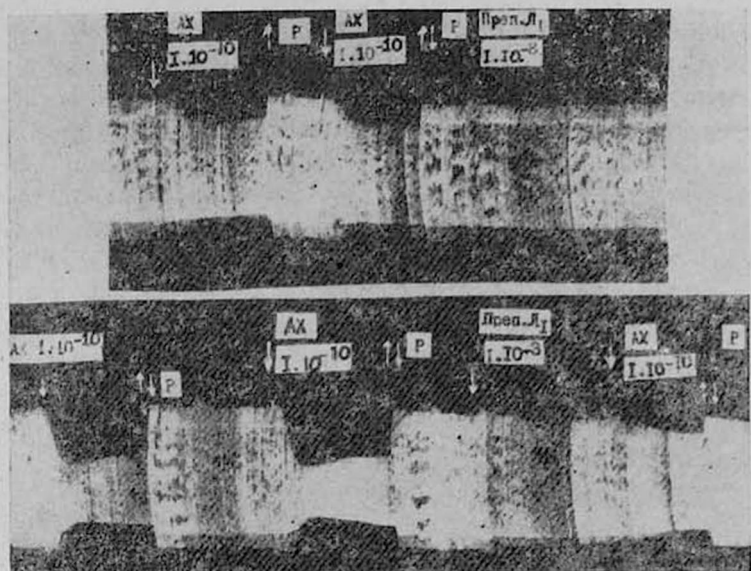


Рис. 2. Запись сокращений изолированного сердца лягушки. Условные обозначения те же, что и на рис. 1.

Моноэтаноламин в малых дозах обладает слабым сенсibiliзирующим действием на сердце лягушки, а в высоких концентрациях ($1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) оказывает выраженный мускаринолитический эффект, достигающий в среднем 93%. На никотиновые рецепторы его эффект слабее—вначале появляется слабое литическое, а при увеличении концентрации ($1 \cdot 10^{-3}$ —2%)—слабое сенсibiliзирующее влияние.

Из всех изученных веществ только метилурацил не обладает мускаринергическими свойствами. По никотиновым эффектам он незначительно сенсibiliзирует мышцу к ацетилхолину и только при повышении концентраций до $1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл оказывает слабый литический эффект (разница статистически недостоверна).

Все вещества в изученных концентрациях оказывали определенное кардиотоническое действие, за исключением метилурацила, который свой кардиотонический эффект на изолированном сердце лягушки проявлял только в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл и ниже.

Все изученные вещества скорее изменяют чувствительность мускариновых рецепторов, чем никотиновых. Изменение чувствительности мускариновых рецепторов для различных концентраций веществ достигает нередко довольно высоких цифр—60—90%. В то же время измене-

Таблица 1

Сравнительные величины холинергических (М⁺ и Н⁺) эффектов
кардиотонических веществ

Вещество	Концентрация в г/мл	% мускариновых эф- фектов (сердце лягуш- ки)		Концентрация в г/мл	% никотиновых эффек- тов (прямая мышца живота лягушки)	
		миметичес- кое	литическое		миметиче- ское	литическое
Строфантин	$1 \cdot 10^{-10}$	11 ($\pm 6,26$)	11,7 ($\pm 4,3$)	$1 \cdot 10^{-9}$	4,8 ($\pm 1,34$)	6,4 ($\pm 0,9$)
	$1 \cdot 10^{-6}$			$1 \cdot 10^{-7}$		
Коргликон	$1 \cdot 10^{-9}$	—	64,1 ($\pm 20,3$)	$1 \cdot 10^{-9}$	7,37 ($\pm 3,6$)	8,9 (± 5)
	$1 \cdot 10^{-6}$			$1 \cdot 10^{-7}$		
Препарат Л ₁	$1 \cdot 10^{-9}$	6,4 (± 3)	—	$1 \cdot 10^{-9}$	—	18,2 ($\pm 5,36$)
	$1 \cdot 10^{-8}$	14 ($\pm 4,4$)	—	$1 \cdot 10^{-7}$	—	8 ($\pm 5,2$)
	$1 \cdot 10^{-6}$	48,2 ($\pm 10,5$)	—	$1 \cdot 10^{-6}$	—	23 (± 15)
	$1 \cdot 10^{-5}$	—	35,8 (± 11)	$1 \cdot 10^{-3}$	—	5,4 ($\pm 2,78$)
	$1 \cdot 10^{-4}$	—	—	$1 \cdot 10^{-2}$	—	—
Моноэтаноло- мин	$1 \cdot 10^{-9}$	13 ($\pm 4,7$)	—	$1 \cdot 10^{-7}$	—	—
	$1 \cdot 10^{-7}$	—	—	$1 \cdot 10^{-5}$	—	—
(коламин)	$1 \cdot 10^{-6}$	—	93 (± 7)	$1 \cdot 10^{-3}$	12,2 (± 2)	—
	$1 \cdot 10^{-5}$	—	—	2% 5%	—	—
Метилурацил	$1 \cdot 10^{-7}$	—	—	$1 \cdot 10^{-8}$	7,1 ($\pm 1,5$)	—
	$1 \cdot 10^{-3}$	—	—	$1 \cdot 10^{-6}$	—	4,4 ($\pm 2,5$)
	—	—	—	$1 \cdot 10^{-4}$	—	—
	—	—	—	$1 \cdot 10^{-3}$	—	—
	—	—	—	$1 \cdot 10^{-2}$	9,4 ($\pm 0,7$)	—

ние чувствительности никотиновых рецепторов не превышает 5—10%, в лучшем случае достигая 23% (препарат Л₁). Возможно, это объясняется тем, что в сердечной мышце представлены в основном мускариночувствительные холинорецепторы. Исходя из того, что все активные кардиотонические вещества—как сердечные гликозиды, так и представители других химических групп, обладают значительными мускаринергическими свойствами, можно считать, что наличие этих свойств играет определенную роль в осуществлении их кардиотонического действия. Еще трудно сказать, что важнее в реализации кардиотонического действия—повышение или понижение чувствительности мускариновых рецепторов. Но учитывая тот факт, что в спонтанной ритмической активности, автоматизме сердца чрезвычайно важна роль ацетилхолина

[4 и др.], можно думать, что в реализации кардиотонического действия изученных препаратов имеет значение комплексность и разнонаправленность мускаринергических эффектов.

В Ы В О Д Ы

1. Все изученные вещества, обладающие кардиотоническими свойствами, оказывают влияние в основном на мускариночувствительные холинорецепторы. На никотиночувствительные холинорецепторы они влияют очень слабо.

2. В малых концентрациях кардиотонические вещества чаще сенсибилизируют мускариночувствительные холинорецепторы к ацетилхолину, в больших—подавляют их чувствительность. Это двоякое действие на рецепторный аппарат, по-видимому, играет определенную роль в осуществлении кардиотонических эффектов изучаемых веществ.

Ин-т кардиологии МЗ Арм. ССР,
г. Ереван

Поступило 6/XII 1974 г.

Ռ. Ա. ՆԱԶԱՐԵՏՅԱՆ, Ա. Ս. ԿԱԶԱՐՅԱՆ

ԽՈՒԼԻՆՈՒՅՑԵՊՏՈՐՆԵՐԻ ԶԳԱՑՈՂՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻ ՔԱՆԻ
ԿԱՐԴԻՈՏՈՆԻԿ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ

Ա մ փ ո ւ լ մ

Փորձերը ցույց են տվել, որ բոլոր ուսումնասիրվող նյութերը, որոնք պատկանում են սրտային գլյուկոզիդներին և մյուս կարդիոտոնիկ միջոցներին, փոփոխում են հիմնականում մուսկարինային ռեցեպտորների զգացողությունը:

Փոքր խտությամբ կարդիոտոնիկ նյութերը ավելի հաճախ են առաջացնում մկանային մուսկարինային խոլինոսենցիտոնների սենսիբիլիզացիա անտիխոլինի նկատմամբ, մեծ խտությամբ՝ ճնշում են նրանց զգացողությունը:

R. A. NAZARETIAN A. S. KAZARIAN

THE CHANGE OF SENSIBILITY OF CHOLINORECEPTORS UNDER
THE INFLUENCE OF SOME CARDIOTONIC SUBSTANCES

S u m m a r y

The experiments have shown that all studied substances relating to the heart glucosides and to the other cardiotonic substances, have changed the sensibility of muscarine receptors the main. The cardiotonic substances in small concentrations more often sensiblized the muscarinosensible cholinoreceptors to acetylcholines, and in high concentrations suppressed their sensibility.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Джанполадян Е. Г., Дядюра Ж. А. Кровообращение АН Арм. ССР, 1972, 2, 28.
2. Самвелян В. М., Джанполадян Е. Г., Погосян Л. А. и др. Кровообращение, АН Арм. ССР, 1970, 2, 18.
3. Черкес А. И. Проблемы советской физиологии, биохимии и фармакологии, АМН² СССР, М., 2, 1949, 951.
4. Burn J. H. Proc. Roy. Soc., 1950, 137 B, 281.
5. Caffenev O., Kahn J., Van Maanen H., Acheson J. J. Pharmacol., 1958, 122, 423.
6. Gremels F. Arch. Path. Pharmacol., 1944, 203, 255.
7. Perry A., Reinert J., Britt J. Pharmacol., 1954, 9, 324.
8. Svec H., Hasik A. Arch. Path. Pharmacol., 1942, 199, 387.
9. Svec H., Hasik A. Neuvěřejnane Pokusy r. r., 1947.