

В. М. САМВЕЛЯН, Л. А. ПОГОСЯН

ВЛИЯНИЕ КОЛАМИНА НА ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Выраженный кардиотонический эффект, оказываемый коламином как на здоровое, так и на гипертрофированное сердце, довольно стоек и постоянен на многих экспериментальных моделях [5]. Для выяснения механизма действия коламина представляет интерес изучение характера его влияния на холино- и адренореактивные структуры сердечно-сосудистой системы. В настоящей работе проводится анализ особенностей действия различных доз коламина на холинорецепторы сердечно-сосудистой системы.

Опыты проводились на 7 кошках, 45 изолированных сердцах, 17 прямых мышцах живота лягушек. Кошек наркотизировали внутрибрюшинным введением смеси уретана с хлоралозой (1 г и 50 мг на кг соответственно). Регистрировалось дыхание и системное давление. Препараты вводились в бедренную вену. Показателем возбуждения мускариночувствительных холинорецепторов сердечно-сосудистой системы служила депрессорная реакция кровяного давления на введение ацетилхолина (0,2—1 мкг/кг). Показателем возбуждения никотиночувствительных холинорецепторов каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников служила прессорная реакция кровяного давления при внутривенном введении субехолина (препарат Д₆) в дозе 15—25 мкг/кг [1, 2]. Для возбуждения вышеописанных «М» и «Н» холинореактивных структур подбирались минимальные (пороговые) дозы, вызывающие при повторном введении одинаковые по величине реакции.

Возбуждение никотиночувствительных холинорецепторов парасимпатических ганглиев сердца вызывалось раздражением импульсным током периферического конца блуждающего нерва (прямоугольные импульсы, напряжение 4 в, частота 20 имп/сек., длительность 1 мсек., продолжительность раздражения 10 сек.). В этих параметрах раздражение блуждающего нерва вызывало умеренное падение артериального давления.

Влияние коламина на мускариночувствительные холинорецепторы сердца изучалось также на изолированном по Штраубу сердце лягушки и оценивалось по способности его изменять отрицательный инотропный эффект ацетилхолина.

Для выяснения прямого действия коламина на никотиночувствительные холинорецепторы было изучено также влияние его на поперечно-полосатой мышце живота лягушки. Определялась величина и характер действия различных концентраций коламина на величину ацетилхолиновой контрактуры аэрируемой прямой мышцы живота лягушки. Ориентировочно вызывали возбуждение адренорецепторов внутривенным введением адреналина в дозах 3—5 мкг/кг.

Возбуждение мускариночувствительных холинорецепторов сердечно-сосудистой системы ацетилхолином вызывало умеренный гипотензивный эффект (22 мм рт. ст.). Коламин в дозах 1—5—10 мг/кг оказывал слабое холинолитическое (мускаринолитическое) действие (3—5%), т. е. происходило некоторое уменьшение гипотензивного эффекта ацетилхолина (рис. 1). Повышение дозы коламина от 15 мг/кг до 20—30—50—

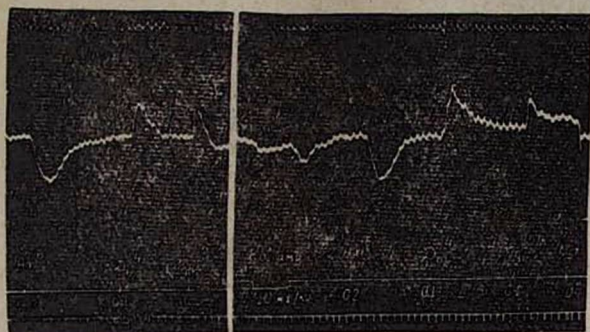


Рис. 1. Влияние коламина на холинорецепторы сердечно-сосудистой системы наркотизированной кошки. Сверху вниз: дыхание, общее артериальное давление, отметка введения, отметка времени. Коламин в дозе 10 мг/кг уменьшает на 4% гипотензивный эффект ацетилхолина (мускаринолитическое действие) и увеличивает на 40% гипертензивный эффект субехолина (D_6)—значительный никотиномиметический эффект. Заметно удлиняется время инактивации адреналина.

100 мг/кг вызывало появление мускариномиметических эффектов, однако с повышением дозы они не возрастали, т. е. ацетилхолиновый гипотензивный эффект от дозы коламина 15—200 мг/кг увеличивался всего от 5—6 до 10—13% ($P < 0,05$).

Возбуждение мускариновых рецепторов изолированного сердца лягушки получали от такой концентрации ацетилхолина, которая вызывала уменьшение исходной амплитуды сокращения в пределах 20—35%. Оказалось, что коламин в больших разведениях— $1 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-9}$, $1 \cdot 10^{-8}$ и $1 \cdot 10^{-7}$ оказывал слабый мускариномиметический эффект, т. е. увеличивал отрицательный инотропный эффект ацетилхолина. В зависимости от концентрации коламина до $5 \cdot 10^{-7}$ отрицательный инотропный эффект ацетилхолина увеличивался на 2, 7, 20 и 30% (рис. 2—верхняя кимограмма). Однако дальнейшее увеличение концентрации коламина с $1 \cdot 10^{-6}$ и выше ($1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-4}$) вызывало появление явного мускаринолитического эффекта, т. е. полностью исчезал отрицательный ино-

тропный эффект ацетилхолина (рис. 2—верхняя кимограмма). Казалось бы, что отсутствие эффекта ацетилхолина связано с появлением положительного инотропного эффекта самого коламина, однако опыты показали, что холинолитический эффект коламина сохраняется и после многократной смены рингеровского раствора, который в контрольных опытах довольно быстро устраняет кардиотонический эффект. В литературе имеется указание на наличие только холинолитического эффекта коламина [3].

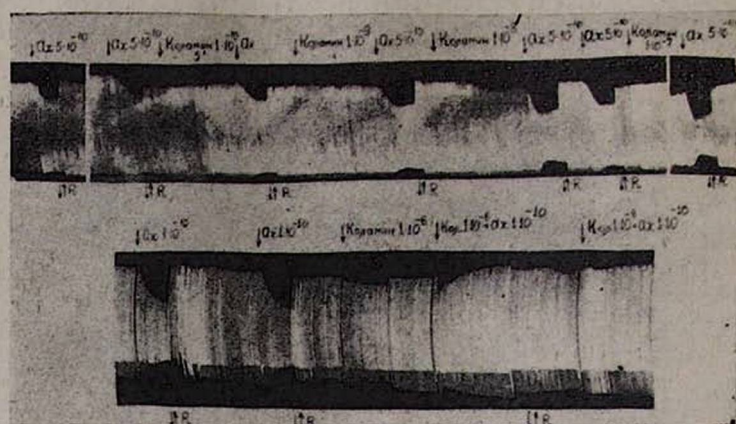


Рис. 2. Особенность холинолитического эффекта коламина на мускариночувствительные холинорецепторы изолированного сердца лягушки. На верхней кимограмме—большие разведения коламина $1 \cdot 10^{-10}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ проявляют определенный мускариномиметический эффект—усиливают отрицательный инотропный эффект ацетилхолина на 20—30%. На нижней кимограмме—большие концентрации коламина— $1 \cdot 10^{-6}$ вызывают явный мускаринолитический эффект—исчезает отрицательный инотропный эффект ацетилхолина.

В опытах на кровяном давлении наркотизированных кошек возбуждение никотиночувствительных холинорецепторов субехолином (D_6) вызывало гипертензивный эффект на 18 мм рт. ст. Введение коламина в дозах 1—20 мг/кг вызывало постепенное увеличение этого гипертензивного эффекта от 11 до 40% ($P < 0,001$) (рис. 1). Этот никотиномиметический эффект коламина был стойким и начинал постепенно уменьшаться только к концу первого часа наблюдений.

Возбуждение никотиночувствительных холинорецепторов парасимпатических ганглиев сердца при раздражении электрическим током блуждающего нерва вызывало умеренное падение общего артериального давления на 18 мм рт. ст. Введение коламина в дозах от 2 до 25—50 мг/кг в первые минуты оказывало слабый никотинолитический эффект—падение давления уменьшалось на 10—15—25% соответственно ($P < 0,05$). Однако спустя 5—7 мин. после введения коламина, никотиномиметический эффект сменялся выраженным миметическим действием (20—30%), а в зависимости от повышения дозы препарата резко увеличивался. Так,

в дозе 100 мг/кг миметический эффект повышался до 60%, а в дозе 150—200 мг/кг гипотензивный эффект от раздражения блуждающего нерва повышался на 100—120%, нередко достигая очень высоких цифр (230—246%), и держался на постоянной величине довольно долго (рис. 3).

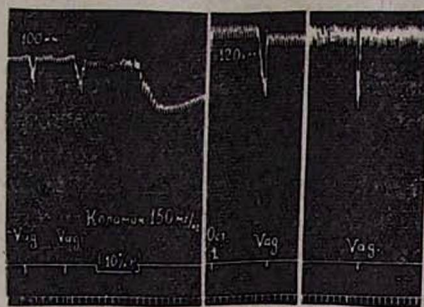


Рис. 3. Влияние коламина на никотиночувствительные холинорецепторы парасимпатических ганглиев сердца. Коламин в дозе 150 мг/кг спустя 2 мин. вызывает выраженный никотиномиметический эффект—увеличивает исходный гипотензивный эффект от раздражения блуждающего нерва вначале на 230%, а спустя 5—8 мин. на 246%.

Таким образом, никотиномиметическое действие коламина было более выраженным по сравнению с его мускариномиметическим действием, и увеличение его зависело от повышения дозы препарата.

Определение действия коламина на никотиночувствительные холинорецепторы прямой мышцы живота лягушки устанавливали по изменению сокращения мышцы (в процентах) под влиянием ацетилхолина. Обычно такими концентрациями ацетилхолина, вызывающими возбуждение примерно 50% холинорецепторов мышцы (48—50 мм), оказывались концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-7}$. Было выяснено, что коламин в разведении $1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-4}$ оказывал четкое холинолитическое действие в среднем на 6% (± 4) (данные статистически достоверны, $P < 0,005$). В более высоких концентрациях, начиная от $1 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-2}$ и выше (2 и 5%-ные растворы), коламин начинал оказывать явный холиномиметический эффект (рис. 4), причем, как и в опытах на целом животном, этот миметический эффект оказался более выраженным, чем литический, и составлял в среднем 9,6% (± 4).

На кровяном давлении тех же животных было ориентировочно изучено действие коламина на адренореактивные структуры. Возбуждение адренорецепторов сердечно-сосудистой системы вызывали внутривенным введением адреналина, оказывающего прессорный эффект на 18 мм рт. ст. Коламин в изученных дозах от 5 до 200 мг/кг вызвал увеличение этого прессорного действия. Интересно то, что в некоторых опытах, если даже не происходило заметного увеличения прессорного эффекта в процентном отношении, во всех случаях наблюдалось заметное увеличение продолжительности действия адреналина (рис. 1). Из рисунка видно, что кровяное давление после введения коламина (10 мг/кг) возвращалось к

исходным цифрам только спустя 5—6 мин., в то время как в контрольных опытах до введения коламина артериальное давление возвращалось к исходным цифрам спустя 2—3 секунды.

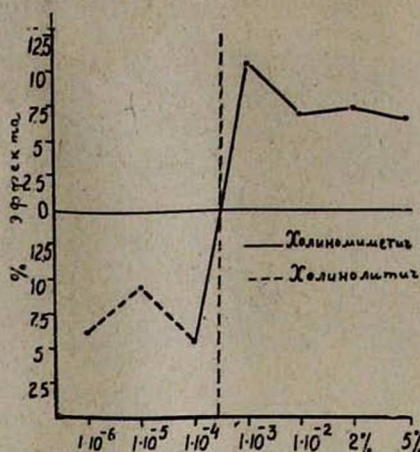


Рис. 4. Особенность холинолитического эффекта коламина на никотиночувствительные холинорецепторы прямой мышцы живота лягушки. По оси ординат: процент холинолитического эффекта, по оси абсцисс: различные концентрации коламина. В разведениях $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ проявляется никотинолитический эффект коламина, а начиная с разведений $1 \cdot 10^{-3}$ и выше проявляется его никотиномиметическое действие.

Таким образом, изучение действия коламина на холинергические структуры сердечно-сосудистой системы показало, что этот препарат обладает определенным действием на холинореактивные системы, причем в зависимости от применяемой дозы характер эффектов, их направленность могут значительно варьировать. Так, в низких дозах—от 1 до 10 мг/кг в основном происходит блокада мускариночувствительных и никотиночувствительных холинорецепторов сердечно-сосудистой системы, а более высокие дозы—25—250 мг/кг вызывают, наоборот, повышение чувствительности холинорецепторов—наступает явный холиномиметический эффект. Нужно отметить, что мускариномиметическое действие (усиление эффекта ацетилхолина) менее выражено, чем никотиномиметическое (усиление эффектов субхолина и раздражения блуждающего нерва). Это никотиномиметическое действие прямо пропорционально применяемой дозе препарата: с повышением дозы эффект всегда повышается. Вышеописанная закономерность сохраняется при возбуждении холинорецепторов на целом животном и на изолированной прямой мышце живота лягушки. Однако влияние коламина на холинорецепторы изолированного сердца лягушки оказалось несколько иным, чем влияние его на те же мускариночувствительные холинорецепторы сердечно-сосудистой системы в целом организме. Таким образом, большие разведения коламина оказывали холиномиметическое действие, а малые ($1 \cdot 10^{-6}$ —

$1 \cdot 10^{-4}$) холинолитическое, т. е. полностью устраняли действие ацетилхолина на сердце. В настоящее время эту разницу в чувствительности трудно объяснить. Возможно, этот факт станет объяснимым с точки зрения новых представлений, выдвигаемых Г. И. Косицким [4], о наличии в интрамуральном аппарате сердца эфферентных звеньев саморегулирующей системы, что может создать сложное взаимодействие между мускарино- и никотиночувствительными холинорецепторами и может несколько трансформировать эффекты лекарственных веществ на изолированном сердце от эффектов на сердце с сохраненной экстракардиальной иннервацией. Наличием определенного симпатомиметического эффекта, возможно, объясняется некоторое гипертензивное действие больших доз коламина и отчасти обуславливается его кардиотонический эффект.

Тот факт, что коламин в различных дозах может оказывать парасимпатикомиметическое или парасимпатиколитическое действие, может оказаться важным моментом при проведении экспериментальной терапии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, хотя и в настоящее время почти нет данных о том, как меняется чувствительность холино- и адренорецепторов при различных видах недостаточности миокарда. Изучение характера изменения чувствительности химиорецепторов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях поможет также выяснить особенности механизма действия лекарственных веществ при тех или иных видах заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Исходя из вышеизложенного, можно прийти к следующим выводам.

1. В зависимости от применяемой дозы коламин оказывает двоякое действие: в малых дозах блокирует мускарино- и никотиночувствительные холинорецепторы сердечно-сосудистой системы, а в больших дозах оказывает выраженное холиномиметическое действие.

2. На изолированном сердце лягушки в основном проявляется холинолитический эффект коламина.

Институт кардиологии
и сердечной хирургии

Поступило 15/V 1970 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Լ. Ա. ՊՈՂՈՍՅԱՆ

ԿՈԼԱՄԻՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍԻՐՏ-ԱՆՈԹԱՅԻՆ ՍԻՍՏԵՄԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Կենդանիների արյան ճնշման ռեակցիայի, անշատված օրգանների վրա գորտի սրտիև որովայնի ուղիղ մկանի) հետազոտվել է սիրտ-անոթային խո- ինոռեցեպտորների ղգայնության փոփոխությունը կոլամինի տարբեր ղղա- լերից: Մուկարինազգայուն խոլինոռեցեպտորները գրգռել ենք ացեթիլխո- ինի ներարկումով, նիկոտինազգայուն խոլինոռեցեպտորները՝ սուբբխոլինի ներարկումով և թափառող ներվի գրգռումով: Կոլամինի փոքր ղղաները բլո- լադայի են ենթարկում, իսկ մեծ ղղաները գրգռում են խոլինոռեցեպտորները:

Անդամված արտի վրա հիմնականում արտացոլվում են կոլամինի խորհրդի տրիկ հատկությունները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вишняков С. М., Михельсон М. Я., Рожкова Е. К., Рыболовлев Р. С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1952, 33, стр. 52.
2. Дардымов И. В., Рыболовлев Р. С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1955, 40, 11, стр. 41.
3. Камалян Г. В. Труды Ереванского зооветинститута. Ереван, 1955, стр. 5.
4. Косицкий Г. И., Червова И. А. Сердце как саморегулирующая система. М., 1968.
5. Самвелян В. М., Погосян Л. А., Мутафян Л. А. и др. Кровообращение, 1970, 2, стр. 19.