

Л. Л. ПРОТАС

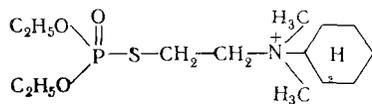
**БЛОКАДА МИОНЕВРАЛЬНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ЭФИРАМИ ХОЛИНА
В ПРИСУТСТВИИ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗ
И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАКТИВАЦИЕЙ
ХОЛИНЭСТЕРАЗ**

(Представлено академиком М. И. Кабачником 21 VIII 1972)

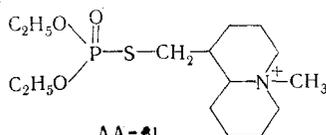
Многие эфиры холина, в частности производные дикарбоновых кислот, обладают выраженной способностью блокировать нервно-мышечное проведение. Некоторые из них, например суберилдихолин, быстро гидролизуются холинэстеразой, и поэтому их блокирующая активность после торможения холинэстераз резко возрастает (¹). Принято считать, что дихолиновые эфиры дикарбоновых кислот гидролизуются практически только неспецифической холинэстеразой (ХЭ) (^{2, 3}).

В связи с этим было высказано предположение о возможности управлять глубиной кураризации по следующей схеме. Затормозив ХЭ избирательным ингибитором, например препаратом ГТ-106, можно получить нервно-мышечный блок от такой дозы суберилдихолина или другого легко гидролизуемого миорелаксанта, которая в 30—50 раз меньше дозы, блокирующей проведение в условиях нормальной активности холинэстераз. В любой момент после этого, восстановив активность фермента введением реактиватора, например дипироксима, можно устранить блок, даже если он был вызван несколькими курарными дозами суберилдихолина (⁴).

Ингибитор ГТ-106, использованный в этой работе, содержит третичный азот и может проникать из крови в мозг, тормозя ХЭ мозга. Это нежелательно и не нужно для управляемой кураризации. Поэтому важно было выяснить, можно ли для этой цели использовать ингибиторы, содержащие четвертичный атом азота, которые проникают в мозг очень плохо. Суберилдихолин, испытанный в качестве миорелаксанта, обладает прессорным эффектом, который тоже нежелателен. В настоящей работе была проверена возможность управлять глубиной кураризации с помощью ряда ингибиторов ХЭ, включая четвертичные аммониевые соединения ГТ-165 и АА-31. Препарат ГТ-165 (четвертичный аналог препарата ГТ-106) синтезирован Н. Н. Годовиковым и Н. Е. Тепловым в лаборатории М. И. Кабачника в Институте элементоорганических соединений и тормозит ХЭ в 240 раз быстрее, чем ацетилхолинэстеразу (АХЭ) (⁵). Препарат АА-31, синтезированный А. А. Абдувахатовым в лаборатории А. С. Садыкова Ташкентского университета (⁶), тормозит ХЭ, по данным Р. И. Волковой, в 500 раз быстрее, чем АХЭ.



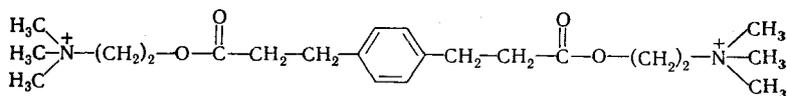
ГТ-165



АА-31

Кроме того, в качестве блокирующего агента, наряду с суберилдихолином, был испытан препарат ПК-154, синтезированный И. Я. Квитко в

Технологическом институте им. Ленсовета (7).



ПК-154

В предварительных опытах на кошке по тому же методу, что и в (4), было показано, что ингибитор ГТ-165 в дозе 0,1 $\mu\text{мол/кг}$ уменьшает блокирующую дозу суберилдихолина более чем в 100 раз, а ингибитор АА-31 в дозе 10 $\mu\text{мол/кг}$ — в 25—30 раз, причем в обоих случаях введение реактиватора холинэстераз ТМБ-4 (дипироксим) в дозе 4 мг/кг быстро устраняет блок проведения.

Более детальное изучение было проведено на изолированных френико-диафрагмальных препаратах крысы (8), которые монтировали в ванночке со 100 мл аэрируемого раствора Лили (9) при комнатной температуре. Диафрагмальный нерв раздражали прямоугольными супрамаксимальными импульсами длительностью 0,08 мсек. с частотой 1 раз в 8 сек. Изотонические сокращения мышцы регистрировали на законченном барабане. В нескольких опытах регистрировали изометрические сокращения с помощью тензорезисторного датчика и электронного потенциометра ЭПП-09МЗ. Сначала находили концентрацию суберилдихолина или ПК-154, вызывающую снижение величины сокращения на 50% за 3 мин. (EC_{50}). Затем приливали в ванночку ингибитор ХЭ и через 30—60 мин. снова определяли EC_{50} миорелаксанта. Для испытания действия реактиватора после полной блокады проведения, вызванной одной или несколькими блокирующими дозами миорелаксанта, приливали дипироксим, создавая в ванночке концентрацию от $5 \cdot 10^{-5}$ мол/л до $2 \cdot 10^{-4}$ мол/л. Результаты опытов приведены в табл. 1 и на рис. 1. Мы сочли возможным объединить результаты, полученные в изометрическом и изотоническом режимах сокращения мышцы, так как они практически не отличались друг от друга.

Из табл. 1 видно, что все использованные ингибиторы усиливают блокирующую активность суберилдихолина в десятки или в сотни раз. После обработки мышцы препаратами ГТ-165, ГТ-106, армином и прозеринном EC_{50} суберилдихолина уменьшается в 100—200 раз. Потенцирующий эффект препарата АА-31 выражен несколько меньше, но тоже очень сильно: блокирующая концентрация суберилдихолина уменьшается в 25—30 раз. Блокирующая концентрация ПК-154 уменьшается в 100 раз

Таблица 1

Влияние различных ингибиторов холинэстераз и дипироксима на блокирующий эффект суберилдихолина в препарате ПК-154 на френико-диафрагмальном препарате крысы

(До действия ингибиторов: для суберилдихолина $\text{EC}_{50} = 5,9 \pm 0,9 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ (25), для ПК-154 $\text{EC}_{50} = 5,4 \pm 0,4 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ (9). Время действия ингибитора 30—60 мин.)

Ингибитор	Концентрация ингибитора, М	Кратность уменьшения EC_{50} суберилдихолина после ингибитора	Устранение блока дипироксимом	Кратность уменьшения EC_{50} ПК-154 после ингибитора	Устранение блока дипироксимом
ГТ-165	$5 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$	173 ± 32 (6)	+	$72,5 \pm 15,5$ (4)	+
ГТ-106	$3 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-5}$	100 ± 0 (2)		100; 10 (2)	
АА-31	$5 \cdot 10^{-6}$ — $2 \cdot 10^{-5}$	$29 \pm 5,7$ (8)	+		
Армин	$1 \cdot 10^{-7}$ — $2 \cdot 10^{-7}$	137 ± 45 (3)	+		
	$5 \cdot 10^{-5}$ — $2 \cdot 10^{-4}$	220 (1)		$45 \pm 4,5$ (3)	
Прозерин	$5 \cdot 10^{-7}$	$106 \pm 24,5$ (4)	±		
	$1 \cdot 10^{-5}$	200 (1)			

Примечание. В скобках — число опытов.

после действия ГТ-165 и ГТ106, в 50 раз после армина. Дипироксим сразу после приливания вызывает быстрое восстановление ответов мышцы при применении всех ингибиторов, кроме прозерина. Таким образом, четвертично-аммониевые избирательные ингибиторы ХЭ препараты ГТ-165 и АА-31, а также миорелаксант ПК-154, видимо, отвечают требованиям к ингибиторам, используемым для управляемой кураризации.

Чтобы проверить, насколько избирательно препараты ГТ-165 и АА-31 тормозили ХЭ в наших опытах, мы сравнивали, насколько эти ингибиторы могут усилить блокирующий эффект субстрата ХЭ бутирилхо-

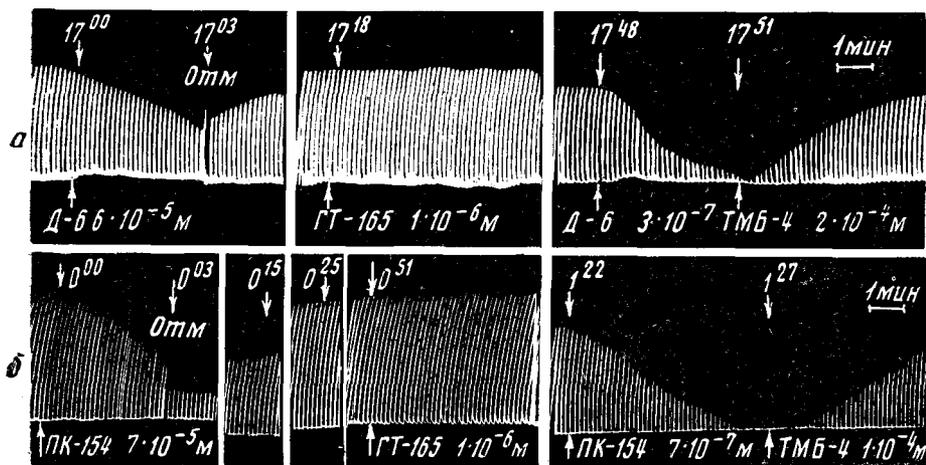


Рис. 1. Влияние ингибитора холинэстеразы ГТ-165 и реактиватора холинэстераз дипироксима на блокирующее действие суберилдихолина и препарата ПК-154. Сокращения изолированной диафрагмы крысы в ответ на непрямое раздражение одиочными импульсами. а — после воздействия ингибитором ГТ-165 ($1 \cdot 10^{-6}$ мол/л) блокирующая концентрация суберилдихолина (Д-6) уменьшилась более чем в 100 раз; добавление дипироксима (ТМБ-4) в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ М быстро восстановило нервно-мышечное проведение; б — после воздействия ГТ-165 блокирующая концентрация препарата ПК-154 уменьшилась в 100 раз и блок также быстро снят дипироксимом

лина, суберилдихолина, а также ацетилхолина, который гидролизуетя преимущественно АХЭ. Использовать мехолил как специфический субстрат АХЭ не удалось, так как он даже в концентрациях 10^{-2} мол/л и выше не влиял на нервно-мышечное проведение. До воздействия ингибиторами ES_{50} составляет: для ацетилхолина $3-4 \cdot 10^{-3}$ мол/л, для бутирилхолина $3-4 \cdot 10^{-4}$ мол/л и для суберилдихолина $5 \cdot 10^{-5}$ мол/л. Тор-

Таблица 2
Влияние избирательных ингибиторов неспецифической холинэстеразы на блокирующий эффект ацетилхолина, бутирилхолина и суберилдихолина

Ингибитор	Концентрация ингибитора, М	Время действия ингибитора, мин	Отношение блокирующих концентраций до и после воздействия ингибитором (ES_{50} до ингибитора/ ES_{50} после ингибитора)		
			ацетилхолин	бутирилхолин	суберилдихолин
ГТ-165	$1 \cdot 10^{-7}$	30—40	$4,6 \pm 1,7$ (6)	$27,2 \pm 7,1$ (6)	$2,8 \pm 1,0$ (3)
	$2 \cdot 10^{-7}$	31—34	$69,2 \pm 3,3$ (5)	$55 \pm 13,6$ (5)	$1,46 \pm 2,44$ (3)
	$5 \cdot 10^{-7}$	30	300	150	110 ± 12 (3)
АА-31	$1 \cdot 10^{-3}$	60	1	3	1
	$2 \cdot 10^{-3}$	30	1	10	1
	$2 \cdot 10^{-3}$	60	$2,4 \pm 0,8$ (3)	$13 \pm 8,2$ (3)	$8,2 \pm 3,9$ (4)
	$3 \cdot 10^{-3}$				
	$2 \cdot 10^{-5}$	30	$16 \pm 8,7$ (5)	$55 \pm 15,4$ (5)	$8,8 \pm 3,4$ (5)

Примечание. В скобках — число опытов.

можение холинэстераз во много раз усиливало действие всех трех эфиров холина. Однако оказалось (табл. 2), что избирательное потенцирование блокирующего действия бутирилхолина достигается только при использовании очень низких концентраций ингибиторов, и даже в этих концентрациях не наблюдается избирательного потенцирования блокирующего эффекта суберилдихолина. При повышении концентрации ГТ-165 сильнее всего потенцируется эффект ацетилхолина. При повышении концентрации АА-31 эффект суберилдихолина тоже потенцируется меньше, чем эффекты других эфиров холина. Эти результаты показывают, что использованные ингибиторы в тех концентрациях, в которых они во много раз уменьшают блокирующую дозу суберилдихолина, тормозят не только ХЭ, но и АХЭ диафрагмы и позволяют предположить, что, вопреки установившимся взглядам (², ³), дихолиновые эфиры дикарбоновых кислот в низких концентрациях гидролизуются не только ХЭ, но и АХЭ. Эти вопросы должны быть изучены прямыми биохимическими методами.

Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова
Академии наук СССР
Ленинград

Поступило
12 VIII 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. Ф. Данилов, Фармакология и токсикология, 29, 3, 308 (1966). ² Ф. В. Певзнер, там же, 18, 2, 27 (1955). ³ F. Grucke, Pharmacol. Rev., 8, 2, 265 (1956). ⁴ Н. Н. Годовиков, А. Ф. Данилов и др., ДАН, 183, № 2, 483 (1968). ⁵ А. П. Бресткин, И. Л. Брики др., Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 2162. ⁶ А. А. Абдувахабов, Х. А. Асланов и др., Хим. природн. соед., № 6, 771 (1970). ⁷ A. F. Danilov, I. J. Kvitko et al., Brit. J. Pharmacol., 44, 4, 765 (1972). ⁸ E. Bulbring, Brit. J. Physiol. (London), 1, 38 (1946). ⁹ A. W. Liley, J. Physiol. (London), 132, 650 (1956).