



УДК 598.126-114.52:615.919:612.822.54

**СЛАБЫЙ НЕЙРОТОКСИН ИЗ ЯДА КОБРЫ *Naja kaouthia*
СНИЖАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У КРЫС**

© 2001 г. Д. И. Ржевский, А. Н. Мурашев, В. В. Кухтина*, В. И. Цетлин*, Ю. Н. Уткин**

Филиал Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Пушино, Московская область;*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997 ГСП, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступило в редакцию 14.12.2000 г. Принято к печати 22.12.2000 г.

Исследовано влияние слабого нейротоксина (WТХ) из яда кобры *Naja kaouthia* на частоту сердечных сокращений и артериальное давление крыс. Показано, что внутривенное введение WТХ вызывает снижение давления и повышение частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова: слабый нейротоксин; яд кобры; артериальное давление; частота сердечных сокращений.

Яды змей оказывают многостороннее воздействие на организм животных. В частности яд кобр, обладающий сильным нейротоксическим действием, влияет на сердечно-сосудистую систему [1, 2]. Инъекция яда вызывала изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у кошек [1] и крыс [2]. Наиболее токсичными компонентами яда кобр являются α -нейротоксины (см. обзоры [3–5]), эффективно блокирующие холинорецепторы никотинового типа [6, 7]. В то время как гемодинамические эффекты никотина изучены достаточно хорошо (см., например, обзор [8]), исследование влияния α -нейротоксинов на гемодинамику сильно затруднено их высокой токсичностью. Недавно из яда кобры *Naja kaouthia* был выделен слабый нейротоксин (WТХ), имеющий низкую токсичность, но обладающий способностью взаимодействовать с никотиновыми холинорецепторами [9].

WТХ относится к структурному типу трехпептидных токсинов [4], состоит из 65 а. о. и содержит, подобно длинным α -нейротоксинам, пять дисульфидных связей. Существенное различие слабых нейротоксинов и длинных α -нейротоксинов – расположение пятой S–S-связи: в длинных нейротоксинах она находится в центральной петле, в то время как в слабых нейротоксинах – в N-концевой петле. Кроме того, WТХ является первым триптофансодержащим слабым нейротоксином, выделенным из яда кобр. Подобные структурные особенности могут обусловить на-

личие у WТХ уникальной биологической активности. В данной работе мы исследовали воздействие WТХ на сердечно-сосудистую систему.

Эксперименты были выполнены на самцах крыс Wistar (масса тела 300–350 г). За сутки до эксперимента животным под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, внутривенно) были имплантированы катетеры: в бедренную артерию – для регистрации АД и в бедренную вену – для введения препаратов. Регистрацию АД осуществляли с помощью электроманометра. Кривую АД подвергали компьютерной обработке, определяя среднее АД и ЧСС.

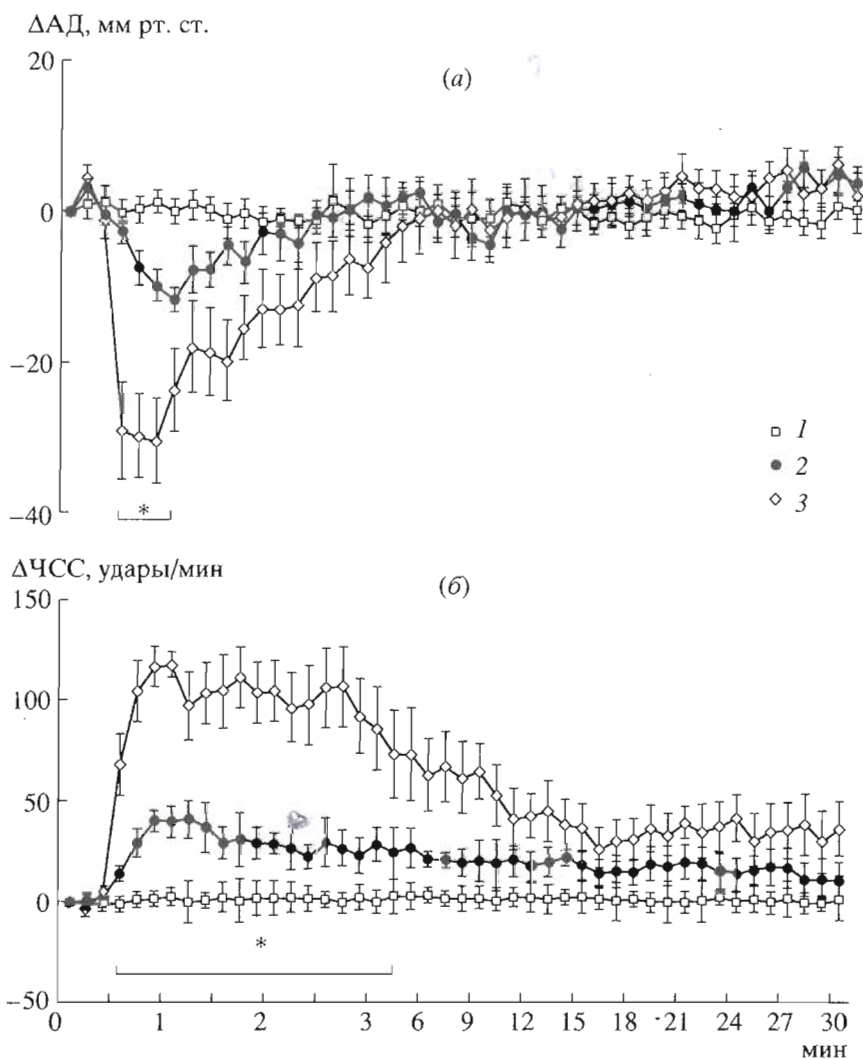
Трем группам крыс вводили внутривенно WТХ в дозах 0.5 мг/кг (0.085 мкмоль/кг), 1 мг/кг (0.17 мкмоль/кг) и 2 мг/кг (0.34 мкмоль/кг). При этом было обнаружено дозозависимое снижение АД и повышение ЧСС (рисунок). WТХ в дозе

Сравнение эффективных доз WТХ и других соединений, вызывающих гемодинамические эффекты

Препарат	Доза, мкмоль/кг	Литературный источник
WТХ	0.17–0.34	Данные этой работы
Аденозин	0.01–0.37	[12]
Аналоги энкефалина	0.03–1.0	[10, 11]
Аналог фрагмента 27–36 нейропептида Y	1.0	[13]
d-Тубокурарин	1.0–25.0	[15]
Фентоламин	6.0–15.0	[16, 17]
Каптоприл	20.0–80.0	[14]

Сокращения: АД – артериальное давление; АХР – никотиновый холинорецептор; ЧСС – частота сердечных сокращений; WТХ – слабый нейротоксин *Naja kaouthia*.

#Автор для переписки (тел.: (095) 330-73-74; факс: (095) 335-57-33; e-mail: utkin@ibch.ru).



Изменения среднего артериального давления (Δ АД, а) и частоты сердечных сокращений (Δ ЧСС, б) при внутривенном введении WTX в дозах 0.5 (1), 1 (2) и 2 мг/кг (3) у крыс Wistar. Данные представлены в виде средних для 6 животных значений \pm стандартная ошибка. * – $P < 0.05$ по результатам двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA-2) между тремя группами.

170 нмоль/кг снижал АД на 12 ± 2 мм рт.ст. (~12% нормальной величины) и повышал ЧСС на 40 ± 9 ударов/мин (~10% нормальной величины). При использовании дозы 340 нмоль/кг гипотензия составила 30 ± 5 мм рт.ст. (30%), а тахикардия – 118 ± 6 ударов/мин (29%). Доза токсина 0.085 мкмоль/кг не вызывала изменений гемодинамических параметров.

Эти результаты свидетельствуют о том, что слабый токсин, выделенный из яда кобры *Naja kaouthia*, вызывает дозозависимое снижение АД и повышение ЧСС. Эффективные дозы WTX составили 0.17–0.34 мкмоль/кг, что соизмеримо с эффективными дозами таких соединений, как аналоги энкефалина, аденозин, фрагмент нейропептида Y и намного ниже, чем эффективные дозы некоторых других веществ (таблица). При этом

в отличие от WTX аналоги энкефалина [10, 11] и каптоприл [14] снижали ЧСС, а аденозин в дозах менее 0.37 мкмоль/кг практически не влиял на ЧСС [12]. Следует отметить, что соединения, блокирующие нервно-мышечную передачу посредством взаимодействия с никотиновыми холинорецепторами, оказывают воздействие и на кровоток. Так, *d*-тубокурарин в блокирующих дозах 1–25 мкмоль/кг понижал АД [13]. WTX имеет низкую токсичность, но при этом обладает способностью взаимодействовать с никотиновыми холинорецепторами [9], поэтому он может быть использован для изучения роли этих рецепторов в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, в дополнение к ранее полученным данным о действии WTX в опытах *in vitro* на АХР мышечного типа и нейронные $\alpha 7$ -АХР [18],

результаты настоящей работы указывают на наличие физиологической активности WTX *in vivo*.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке фирмы Байер (Леверкузен, ФРГ) и РФФИ (грант № 00-04-48889).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raina R.K., Njoroge D., Ng'ang'a J.N., Telang B.V. // *Experientia*. 1977. V. 33. P. 1499–1500.
2. Omran M.A., Abdel-Nabi I.M. // *Hum. Exp. Toxicol.* 1997. V. 16. P. 327–333.
3. Menez A. // *Toxicol.* 1998. V. 36. P. 1557–1572.
4. Tsetlin V.I. // *Eur. J. Biochem.* 1999. V. 264. P. 281–286.
5. Уткин Ю.Н., Кашеверов И.Е., Цетлин В.И. // *Био-орган. химия*. 1999. Т. 25. С. 805–810.
6. Changeux J.-P., Edelstein S.J. // *Neuron*. 1998. V. 21. P. 959–980.
7. Уткин Ю.Н., Цетлин В.И., Хухо Ф. // *Биол. мемб-раны*. 1999. Т. 16. С. 118–134.
8. Haass M., Kubler W. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1997. V. 10. P. 657–665.
9. Utkin Yu.N., Kukhtina V.V., Maslennikov I.V., Eletsky A.V., Starkov V.G., Weise C., Franke P., Huxho F., Tsetlin V.I. // *Toxicol.* 2001. V. 39. P. 921–927.
10. Мартынова Е.Р., Медведев О.С. // *Бюлл. эксп. биол. мед.* 1988. Т. 106. С. 136–139.
11. Wong T.M., Chan S.H., Tse S.Y. // *Neurosci. Lett.* 1984. V. 46. P. 249–254.
12. Sakai K., Saito K. // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1999. V. 13. P. 27–33.
13. Roscoe A.K., Leach S.M., Nyce J.W., Wooles W.R. // *Peptides*. 1995. V. 16. P. 1411–1415.
14. Sharma J.N., Amrah S.S., Noor A.R. // *Pharmacology*. 1995. V. 50. P. 363–369.
15. Ertama P.M., Paakkari I., Paakkari P., Karppanen H. // *Med. Biol.* 1984. V. 62. P. 231–238.
16. Muntzel M.S., Abe A., Petersen J.S. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. V. 281. P. 618–623.
17. Holte H.R., Bjornstad-Ostensen A., Berg T. // *Br. J. Pharmacol.* 1996. V. 118. P. 1925–1930.
18. Utkin Yu., Kukhtina V., Chiodini F., Bertrand D., Methfessel C., Tsetlin V. // *Abstracts of XIII World Congress of the Intern. Society on Toxinology. Paris, 2000. P. 162.*

The Weak Neurotoxin from the *Naja kaouthia* Cobra Venom Decreases the Arterial Blood Pressure in Rats

D. I. Rzhetskii*, A. N. Murashev*, V. V. Kukhtina**, V. I. Tsetlin**, and Yu. N. Utkin**

e-mail: utkin@ibch.ru.

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry (Pushchino Branch), Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow oblast, 142292 Russia

**Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP Moscow, 117997 Russia

The weak neurotoxin from the *Naja kaouthia* cobra venom was found to reduce, under the intravenous administration to rats, the arterial blood pressure and increase the heart rate. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2001, vol. 27, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: weak neurotoxin, cobra venom, arterial blood pressure, heart rate