

Синтетические пептидные фрагменты токсина WTX влияют на гемодинамические параметры наркотизированных крыс SD

Научный руководитель – Мурашев Аркадий Николаевич

Северюхина М.С.¹, Исмаилова А.М.²

1 - Пущинский государственный естественно-научный институт, Московская область, Россия, E-mail: SeveryuchinaMS@yandex.ru; 2 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, E-mail: ismailowa.a.m@yandex.ru

Результаты ранее выполненных исследований показали, что слабый токсин WTX из яда *Naja kaouthia* совмещает свойства α -нейротоксинов и мускариновых токсинов. Этот токсин блокирует мышечный ($\alpha\beta\gamma\delta$) и $\alpha 7$ -тип никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR), а также может аллостерически взаимодействовать с разными типами мускариновых ацетилхолиновых рецепторов [2, 3].

Цель. Изучить гемодинамические эффекты введения синтетических аналогов петли II WTX (WTXf1, WTXf2) наркотизированным крысам.

Методика. Исследование выполнялось на самцах крыс линии SD с массой тела 250-300 грамм. Животных случайным образом делили на 3 основные группы: 1 группа – контроль с введением физиологического раствора, 2 группа – экспериментальная с введением WTXf1, 3 группа – экспериментальная с введением WTXf2.

В ходе исследования провели поиск эффективной дозы. Во 2 и 3 группах проверяли дозы 1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,1 мг/кг. Для каждой дозы использовали по 3 животных. Дозы, с наилучшим эффектом дополняли до 6 животных в группе.

Животные под наркозом (Телазол 200 мкл/кг + Ксилазин 600 мкл/кг) подвергались операции по катетеризации общей сонной артерии и яремной вены. Животные подключались к установке «PowerLab» для регистрации артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) прямым способом через артериальный катетер. Параметры АД и ЧСС регистрировались непрерывно на протяжении всего эксперимента не менее 90 минут с записью базовых значений в течении 15 минут до введения экспериментальных веществ.

Результаты. При введении WTXf1 1 мг/кг произошло катастрофическое падение давления до 40 мм. рт. ст., сопровождавшееся гибелью животного. Введение в дозе 0,3 мг/кг привело к статистически значимому падению АД в первые пять минут на 50% с последующей тенденции к восстановлению, но оставалось сниженным на 30% от исходных значений. При введении дозы 0,1 мг/кг наблюдалось резкое падение АД на 40% ниже исходного значения, однако к концу записи восстановилось до первоначальных значений. ЧСС при введении WTXf1 в дозах 0,3 мг/кг и 1 мг/кг статистически значимо повышалась первые 5 минут.

Введение WTXf2 в дозе 1 мг/кг привело к достоверному падению АД на 45% от исходных значений с последующей тенденцией к восстановлению, но не восстановившемся до конца записи. При введении дозы 0,3 мг/кг наблюдалось статистически значимое падение АД в 1-ю минуту после введения на 22% относительно первоначальных значений с последующим восстановлением до первоначальных значений. Введение WTXf2 в дозе 0,1 мг/кг привело к падению АД на 45% в первую минуту с восстановлением до исходных значений в течение 3-4 минут. Статистически значимые различия ЧСС наблюдалось на протяжении всей записи от момента введения вещества относительно контрольной группы.

Вывод. Исследования различных доз двух аналогов центральной петли II токсина WTX на крысах, в состоянии наркоза, выявили дозозависимое гипотензивное действие с

первой минуты введения, что указывает на способность каждого из фрагментов оказывать прямое миотропное действие на сосуды, наблюдавшееся ранее для целого токсина [1].

Источники и литература

- 1) Ржевский Д.И., Мурашев А.Н., Кухтина В.В., и др. Слабый нейротоксин из яда кобры *Naja kaouthia* снижает артериальное давление у крыс // Биоорганическая химия, 2001. Т. 27, № 3. С. 221-223.
- 2) Mordvintsev D.Y. Weak toxin WTX from *Naja kaouthia* cobra venom interacts with both nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors // The FEBS journal, 2009. № 276(18). P. 5065-5075.
- 3) Utkin Y.N. "Weak toxin" from *Naja kaouthia* is a nontoxic antagonist of alpha 7 and muscle-type nicotinic acetylcholine receptors // The Journal of biological chemistry, 2001. № 276(19). P. 15810-15815.