

УДК 612.822:615.281.547.785.51.012.01

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ НЕЙРОНОВ МОЛЛЮСКА *HELIX ALBESCENS*

Гамма Т. В., Раваева М.Ю., Хусаинов Д. Р., Кизилов А. Е.

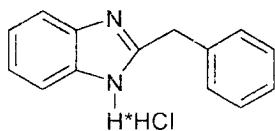
ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение новых синтезированных химических соединений, обладающих биологической активностью широкого спектра. К таким соединениям относятся производные бензимидазола и кумарина. Из литературы известно, что производные бензимидазола обладают кардиотоническим [1], гипотензивным [2], противосудорожным действием [3], производные кумарина находят широкое применение в медицине [4]. Вышеперечисленные лечебные эффекты, возможно, обусловлены воздействием фармакологических веществ на центральную нервную систему, однако, исследований, посвященных воздействию данных соединений непосредственно на нервные клетки, к настоящему времени не обнаружено. В связи с этим целью настоящего исследования было изучение параметров электрической активности идентифицированных нейронов моллюска под действием производных бензимидазола и кумарина.

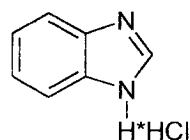
МЕТОДИКА

Эксперименты были проведены на нейронах правого париетального ганглия моллюска *Helix albescens* по общеизвестной методике [5]. Идентификация нейронов осуществлялась по схеме [6, 7].

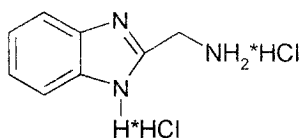
В одной серии опытов было изучено функциональное состояние нейронов при аппликации бензимидазола и его производных – 2-бензилбензимидазол гидрохлорида, 2-аминометилбензимидазол дигидрохлорида и 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола в диапазоне концентраций от 10^{-5} до 10^{-2} М, имеющих следующую химическую структуру:



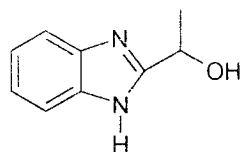
1. 2-бензилбензимидазол гидрохлорид
(фарм. препарат – дибазол)



2. бензимидазол гидрохлорид

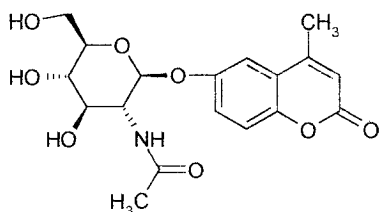


3. 2-аминометилбензимидазол
дигидрохлорид

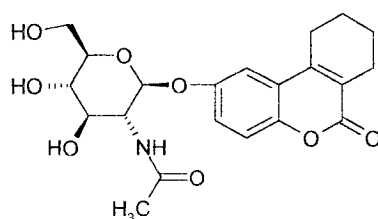


4. 2-(1-гидроксиэтил)
бензимидазол

В другой – исследовали эффекты аппликации следующих производных: 7-гидрокси-4-метилкумарина **5** и 7-гидрокси-3,4-тетраметилкумарина **6** в том же диапазоне концентраций.



5. (4-метилкумарин-7-ил)-2-
ацетоамидо-2-дезоксид-β-D-
глюкопиранозид



6. (3,4-тетраэтиленкумарин-7-ил)-2-
дезоксид-β-D-глюкопиранозид

Дибазол использовался в виде фармпрепарата, а остальные соединения синтезированы по оригинальным методикам органического синтеза [8, 9] на кафедре органической химии Таврического Национального университета им. В.И. Вернадского. Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам кафедры органической химии за предоставление веществ для работы.

Изучение параметров электрической активности нейронов осуществлялась по схеме: фон – аппликация вещества – отмывание. Отмывание производилось путём включения протока раствора Рингера. Запись нейрограмм осуществлялась на самописце Н 338-6П

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что пороговые концентрации для соединений **1** - **3**, **5** составили 10^{-5} М, для соединения **4** - 10^{-3} М, а для соединения **6** - 10^{-4} М. При этом наблюдались незначительные флуктуации мембранного потенциала, а параметры импульсной активности нейронов изменялись несущественно. Выраженные эффекты воздействия веществ **1-3** на параметры электрических потенциалов нейронов наблюдались в концентрации 10^{-4} М, а для соединения **4** - 10^{-2} М.

В отношении влияния соединения **1** в концентрации 10^{-4} М на нейроны ППа1, ППа2 и ППа7 наблюдалось сразу или после паузы генерации импульсов увеличение частоты генерации потенциалов действия (ПД) в 1,5 - 2,5 раза и их амплитуды на 5 -

25 мВ (рис. 1, А), а в концентрации 10^{-5} и 10^{-2} М - электрическая активность нейронов угнеталась, что выражалось в первоначальном снижении амплитуды ПД с последующим прекращением их генерации (рис. 1, Б). После отмывания импульсная активность нейронов восстанавливалась.

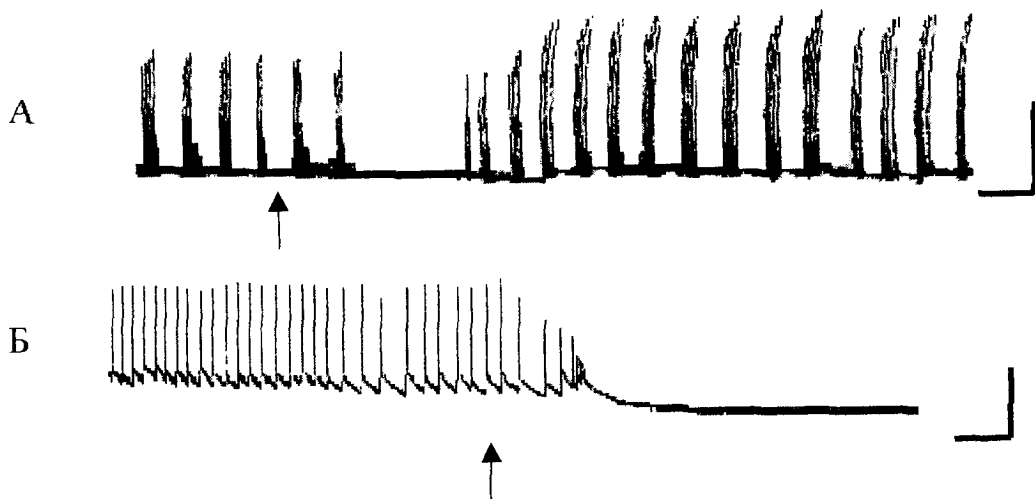


Рис. 1. Эффекты влияния 2-бензилбензимидазол гидрохлорида на электрическую активность нейронов ППа1 (А) и ППа2 (Б). Стрелкой обозначен момент аппликации вещества. Калибровка 50 мВ, 10 с. На А - концентрация 10^{-4} М, на Б - 10^{-2} М.

Соединение 2 в концентрации 10^{-4} М у нейронов ППа1 с исходной ритмической мономодальной активностью приводило к группированию импульсов в пачки (рис. 2, А). У нейронов ППа1 с фоновой пачечной активностью, при аппликации данного соединения в той же концентрации эффект наступал через 20-40 с после момента аппликации и выражался в полном прекращении генерации потенциалов действия на протяжении 25 - 50 с (рис. 2, Б). После чего нейрон начинал генерировать одиночные импульсы с постепенным увеличением их частоты, а через 80-100 с восстанавливал исходный уровень частоты и паттерна генерации импульсов. Увеличение концентрации этого вещества до 10^{-3} М приводило к стимулированию пачечного ритма импульсной активности нейрона ППа1 с увеличением числа потенциалов в пачках в 2 - 2,5 раза по сравнению с фоном и снижению их амплитуды на 20 - 25 мВ (рис. 2, В). У нейронов ППа2 и ППа7 соединение 2 в концентрации 10^{-3} М вызывало снижение в 5 - 6 раз амплитуды ПД на фоне незначительного повышения частоты их следования. После отмывания происходило восстановление импульсной активности.

Эффекты воздействия соединений 3 (10^{-4} М) и 4 (10^{-2} М), исследованные нами только у нейрона ППа2, начинали проявляться через 15 - 20 с и выражались в увеличении амплитуды ПД с последующим уменьшением следовой

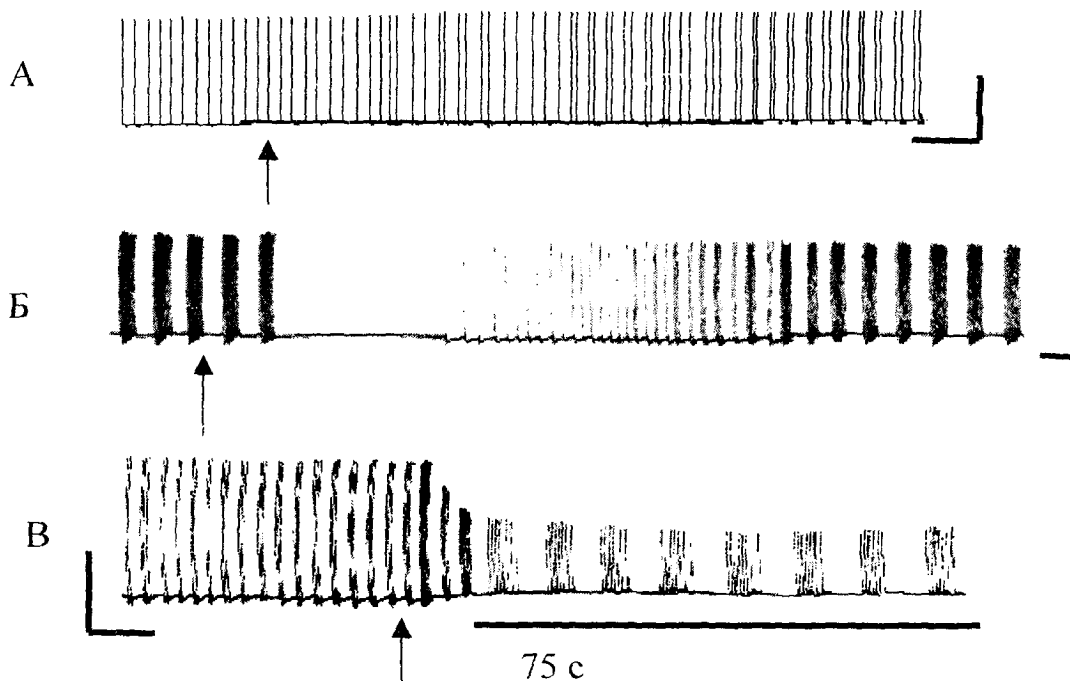


Рис. 2. Влияние бензимидазол гидрохлорида в концентрации 10^{-4} (А, Б) и 10^{-3} М (В) на электрическую активность нейронов ППа1.

Обозначения такие же как на рис. 1.

гиперполяризации и на фоне деполяризации мембраны возрастанием частоты генерации импульсов (рис. 3). При отмывании происходило восстановление генерации потенциалов.

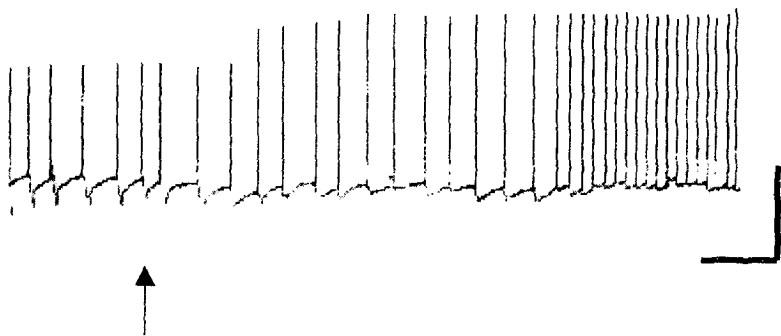


Рис. 3. Эффект влияния 2-аминометилбензимидазол дигидрохлорида в концентрации 10^{-4} М на электрическую активность нейронов ППа2.

Обозначения такие же как на рис. 1.

Таким образом, бензимидазол и его производные в определенном диапазоне концентраций вызывают активирующий нейротропный эффект, а при сверхпороговых – угнетающий.



Рис. 4. Влияние соединения 5. в концентрации 10^{-4} М на электрическую активность нейрона ППа2:

Непрерывная запись, интервал между записями 15 мин.

А - реакция на действие вещества. Стрелкой на А указан момент аппликации вещества;

Б - отмывание вещества.

Калибровка: 50 мВ, 10 с.

В экспериментах по изучению эффектов воздействия производных кумарина было установлено, что соединение 5 в концентрации 10^{-4} М вызывало снижение на 5 - 10 мВ амплитуды ПД у нейрона ППа2 (рис. 4, А), а при отмывании наблюдалось фазное увеличение частоты генерации импульсов на протяжении 30 – 40 с, после чего происходило резкое уменьшение амплитуды в 2 – 3 раза с последующим замедлением частоты и нарастанием амплитуды (рис. 4, Б). У нейрона ППа1 при влиянии данного вещества наблюдалось на фоне снижения амплитуды ПД уменьшение частоты генерируемых импульсов в 5 раз.

Соединение 6 у нейрона ППа2 вызывало повышение амплитуды ПД на 15 - 20 мВ и незначительное увеличение частоты их генерации, а при отмывании наблюдалось снижение частоты генерации ПД без изменения параметров их амплитуды (рис. 5).



Рис. 5. Влияние соединения 6. в концентрации 10^{-3} М на электрическую активность нейрона ППа2.

Обозначения те же, что и на рис. 4.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что производные кумарина оказывают существенное влияние на функциональное состояние исследованных нейронов. Направленность эффектов определяется как спецификой нейронов, так и химической структурой исследуемых веществ.

Список литературы

1. Брукштус А.Б. Синтез и кардиотоническая активность 2-алкилгио-1-ацил-5,6-диметгоксимидазолов и их циклических аналогов // Хим-фарм. журн. – 1994. – № 6. – С. 24-28.
2. Оганесян Э. Т., Ивашев М. Н., Погребняк А. В., Ширяев И. Н., Сараф А. С. Взаимосвязь электронная структура – активность производных пропенона. 2-циниамойлбензимидазолы и 2-(β -бензоилвинил)-1-метилбензимидазолы // Хим-фарм. журн. – 1995. – № 10. – С. 28-30.
3. Лопырев В. А., Титова И. А., Шибанова Е. Ф., Курочкин В. Н., Закс А. С., Оводенко Л. А., Суслина М. Л., Голдобина Г. В., Синтез и биологическая активность 2-алкоксимидазолов. // Хим.-фарм. журн. – 1995. – № 9. – С. 1057-1060.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Издание тринадцатое. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1 – С. 432-433.
5. Kononenko N. I. Modulation of the endogenous electrical activity of the bursting neuron in the snail *Helix pomatia* // Neuroscience. – 1979. – 4, №12. – P. 2047-2054.
6. Сахаров Д. А. Генезис нейронов. – М.: Наука, 1974. – 184 с.
7. Коваль Л. М., Кононенко Н. И. Новые идентифицируемые нервные клетки виноградной улитки *Helix pomatia*, связанные с генерацией ритмоволяющей активности. // Журн. высш. нерв. деят. – 1992. – Т. 42. – Вып. 6. – С. 1124-1131.
8. Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д., Симонов А. М. Успехи химии имидазола. // Успехи химии. – 1966. – Т. 35. – Вып. 2. – С. 261-293
9. Lawrence A. Cescon, Allan R. Day. Preparation of some benzimidazolylamino acids. Reaction of amino acid with *o*-phenyleneamines // J. Org. Chem. – 1962. – № 27. – P. 581-585.