Экспериментальная и клиническая фармакология 2008 Том 71 № 5 С. 19 – 24

ИЗМЕНЕНИЯ ИОННЫХ ТОКОВ НЕЙРОНОВ ПРУДОВИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ДИГОКСИНА И КОРГЛИКОНА

А. И. Вислобоков, Ю. Д. Игнатов, К. Н. Мельников[1]

На изолированных нейронах *Lymnaea stagnalis* с использованием метода внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала показано изменение натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов при действии препаратов сердечных гликозидов дигоксина и коргликона в концентрациях от 10^{-12} до 10^{-6} М. Эффекты были слабо дозозависимы и обратимы. В низких концентрациях ($10^{-12} – 10^{-8}$ М) оба препарата увеличивали все ионные токи примерно на 5 %, а в более высоких — снижали. В концентрации 10^{-6} М наибольшее подавление (на 26 % от контроля) под влиянием дигоксина характерно для натриевых токов. Коргликон в концентрации 10^{-6} М вызывал ускорение инактивации калиевых медленных токов, а дигоксин — сдвиг максимума вольт-амперных характеристик ионных каналов вправо по оси потенциалов на 5 – 10 мВ. В целом дигоксин, по сравнению с коргликоном, оказывал меньшее активирующее и большее подавляющее действие на исследованные ионные токи.

Ключевые слова: сердечные гликозиды; дигоксин; коргликон; натриевый, кальциевый, калиевый ионные токи; мембрана нейрона; *Lymnaea stagnalis*

ВВЕДЕНИЕ

Современные представления о механизме кардиотонического действия сердечных гликозидов основаны на том, что они избирательно и обратимо связываются с каталитической α-субъединицей плазматических мембранных Na^{+}-K^{+}-АТФаз, осуществляющих трансмембранный перенос ионов натрия из клетки и калия — в клетку и подавляют их активность [5, 9, 11]. Вследствие отключения электрогенной компоненты насоса, вклад которой может составлять до — 10 – 15 мВ, и развивающейся деполяризации изменяются параметры синаптических потенциалов и потенциалов действия [8]. Цитозоль обогащается ионами натрия и обедняется ионами калия. Деполяризация мембран и сдвиги ионных градиентов приводят к изменению деятельности возбудимых нервных и миокардиальных клеток. Вместе с тем показано, что строфантин в кардиомиоцитах в нано- и микромолярных концентрациях активирует рианодиновые рецепторы RYR-2 саркоплазматического ретикулума, что ведет к увеличению амплитуды его трансмембранных выходящих кальциевых токов, росту концентрации ионов кальция в цитоплазме и усилению мышечного сокращения [13, 14, 17]. Обогащение клеток ионами кальция продемонстрировано и на нейронах Ретциуса пиявки [10]. Возможны также и отсроченные эффекты на ионные каналы. Так, сердечные гликозиды в концентрации $3 – 10 \cdot 10^{-8}$ М оказывают ингибирующее влияние на гены некоторых калиевых каналов и снижают их экспрессию в плазматическую мембрану [15], что впоследствии может приводить к снижению трансмембранных калиевых токов.

Ранее мы обнаружили дозозависимое снижение натриевых, кальциевых и медленных калиевых токов под влиянием строфантина, а также ускорение процесса инактивации выходящих калиевых медленных токов [3]. Данных об изменениях ионных токов потенциалуправляемых ионных каналов и роли этих изменений в возникновении и поддержании кардиотонического эффекта других сердечных гликозидов в литературе практически нет.

Целью работы было исследование изменений натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов нейронов моллюсков под влиянием сердечных гликозидов дигоксина и коргликона (содержит сумму гликозидов из листьев ландыша) в широком диапазоне концентраций.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были изолированные нейроны, выделенные из ЦНС моллюска прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*). Использовали метод внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала изолированных нейронов [2].

Перфузирующий раствор подавали в камеру, где находился нейрон на полиэтиленовой микропипетке, а диализирующий — внутрь этой пипетки (таблица). Изучали влияние дигоксина и коргликона (инъекционные формы препаратов) на трансмембранный натриевый, кальциевый и медленный калиевый ионные токи при внеклеточном приложении в концентрациях 10^{-12}, 10^{-11}, 10^{-10}, 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-6} М.

Изолированную клетку помещали на полиэтиленовую пипетку при фиксированном потенциале — 90 мВ. Стабильные значения параметров чистого кальциевого или натриевого токов устанавливались через

[1] Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8.

© 2008 Коллектив авторов

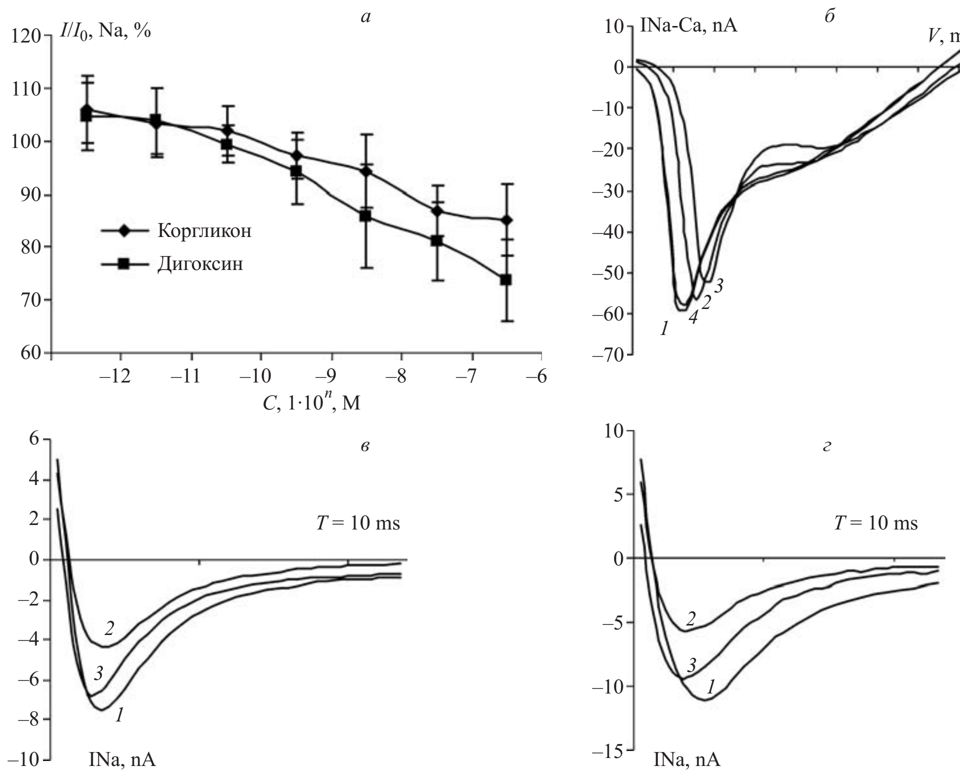

Рис. 1. Изменения натриевых ионных токов нейронов прудовика (n = 6) при действии дигоксина и коргликона.

а — зависимости “концентрация — эффект”; по оси абсцисс — концентрация; по оси ординат — величина эффекта (I/I_0, %): I_0 — амплитуда тока в контроле, I — при действии; доверительные интервалы при p = 95 %.
б — вольт-амперные характеристики натриевых каналов. По оси абсцисс — тестирующий потенциал (пилообразное смещение потенциала от – 40 до 40 мВ за 20 мс), по оси ординат — амплитуда тока. Поддерживаемый потенциал — – 90 мВ. *1* — контроль, *2* — дигоксин 10^{-9} М, 3 – 10^{-6} М, 4 — отмывание.
в — подавление тока под влиянием коргликона, *г* — дигоксина; по оси абсцисс — время, по оси ординат — ток; *1* — контроль, *2* — препарат 10^{-6} М, *3* — отмывание.

3 – 5 мин после полной замены внутриклеточных (диализирующих) растворов; их принимали за исходные.

После этого наружный (перфузирующий) раствор в камере заменяли на раствор с дигоксином или коргликоном. Когда изменения ионных токов, вызванные их влиянием, стабилизировались (через 2 – 3 мин), регистрировали установившиеся величины токов. Затем при отмывании наблюдали динамику восстановления токов, а после — подавали раствор с возрастающей концентрацией препаратов.

Амплитудно-временные параметры ионных токов в контроле и при действии веществ регистрировали с помощью компьютера, а также оценивали визуально на экране осциллографа. На основании полученных данных были построены вольт-амперные характеристики и зависимости “концентрация — эффект” с применением пакета программ “Excel”. Исходные величины токов принимали за 100 %, а установившиеся при действии сердечных гликозидов выражали в процентах к исходным и проводили статистическую обработку с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения натриевых токов. Под влиянием дигоксина и коргликона в исследованных семи концентрациях (от 10^{-12} до 10^{-6} М) натриевые ионные токи дозозависимо изменялись (рис. 1, *а*). В концентрации 10^{-12} М наблюдалась тенденция увеличения тока примерно на 5 %, в особенности, это было выражено в первые минуты действия препаратов (так называемый “эффект первого предъявления”). Заметное подавление токов начиналось с концентрации 10^{-9} М, при ее повышении эффект усиливался. При концентрациях 10^{-7} – 10^{-6} М подавление токов было достоверным. После действия коргликона даже в наибольшей концентрации 10^{-6} М эффекты были легко обратимы. Так, отмывание в течение 5 – 7 мин восстанавливало токи практически полностью. Эффекты подавления натриевого тока под влиянием дигоксина менее обратимы, отмывание было более длительным и не давало полного восстановления тока (кривые 3). Повторное действие препаратов на нейроны было столь же эффективным и приводило к тем же результатам.

Под влиянием гликозидов кинетика развития натриевого тока практически не изменялась (рис. 1, *в* и *г*, кривые 2). Под влиянием дигоксина наблюдалось сме-

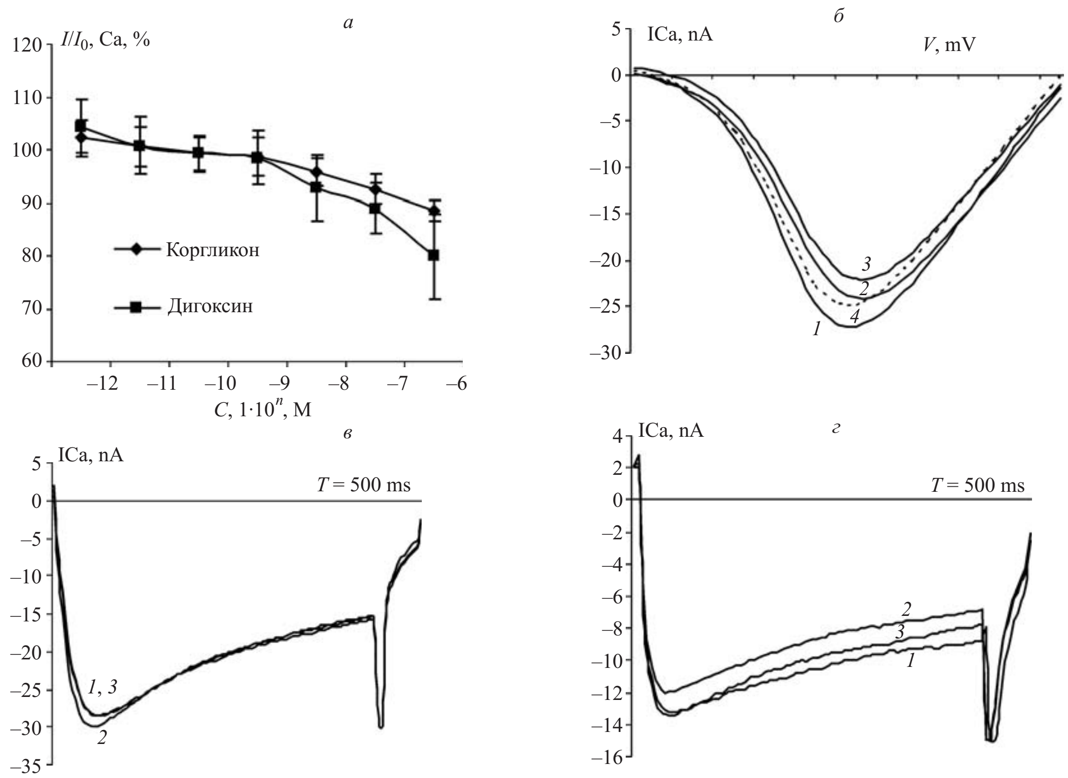

Рис. 2. Изменения кальциевых ионных токов нейронов прудовика при действии дигоксина ($n = 8$) и коргликона ($n = 10$).

а — зависимости “концентрация — эффект”; по оси абсцисс — концентрация; по оси ординат — величина эффекта (I/I_0, %): I_0 — амплитуда тока в контроле, I — при действии; доверительные интервалы при $p = 95$ %.
б — вольт-амперные характеристики кальциевых каналов. По оси абсцисс — тестирующий потенциал (пилообразное смещение потенциала от – 40 до 40 мВ за 20 мс), по оси ординат — амплитуда тока. Поддерживаемый потенциал — – 90 мВ. *1* — контроль, *2* — коргликон 10^{-6} М, *3* — дигоксин 10^{-6} М, *4* — отмывание.
в — влияние коргликона 10^{-12} М, *г* — дигоксина 10^{-6} М; по оси абсцисс — время, по оси ординат — ток; *1* — контроль, *2* — препарат, *3* — отмывание.

щение максимума вольт-амперных характеристик этих токов вправо в сторону деполяризации на 5 – 10 мВ (рис. 1, *б*), т.е. изменялся потенциал поверхностного заряда мембраны.

Неспецифическая проводимость мембраны, судя по изменениям неспецифических токов утечки мембраны, при действии коргликона снижалась, а при действии дигоксина — повышалась, что свидетельствует о повышении и снижении стабильности мембраны нейронов, соответственно.

Тенденция подавления натриевого тока дигоксином была более сильной, чем коргликоном (рис. 1, *а*).

Изменения кальциевых токов. Под влиянием дигоксина и коргликона в исследованных концентрациях кальциевые ионные токи дозозависимо изменялись (рис. 2, *а*), подобно натриевым (рис. 1, *а*). Тенденция их подавления под влиянием дигоксина была также более выраженной (рис. 2, *а*, нижняя кривая). Под влиянием обоих препаратов в концентрации 10^{-12} М также наблюдалась временная тенденция увеличения тока примерно на 5 %, затем амплитуда токов незначительно снижалась и в дальнейшем — стабилизировалась.

Заметное подавление токов начиналось с концентрации 10^{-8} М, при ее повышении эффект усиливался. При концентрациях 10^{-7} – 10^{-6} М подавление токов было достоверным. После действия коргликона даже в наибольшей концентрации 10^{-6} М эффекты были легко обратимы. Так, отмывание в течение 5 – 7 мин восстанавливало токи практически полностью. Действие дигоксина носило более продолжительный и менее обратимый характер (кривые 3). Повторное действие препаратов на нейроны было столь же эффективным и приводило к тем же результатам.

Изученные соединения практически не изменяли кинетику развития кальциевого тока (рис. 2, *в* и *г*, кривые *2*). При действии дигоксина также наблюдалось смещение максимума вольт-амперных характеристик токов вправо в сторону деполяризации на 5 – 10 мВ (рис. 2, *б*), т.е. менялся потенциал поверхностного заряда мембраны.

Изменения калиевых токов. Под влиянием дигоксина и коргликона калиевые медленные ионные токи слабо дозозависимо изменялись (рис. 3, *а*) подобно натриевым и кальциевым токам. Подавление тока дигоксином в сравнении с коргликоном было также более сильным (рис. 3, *а*, нижняя кривая).

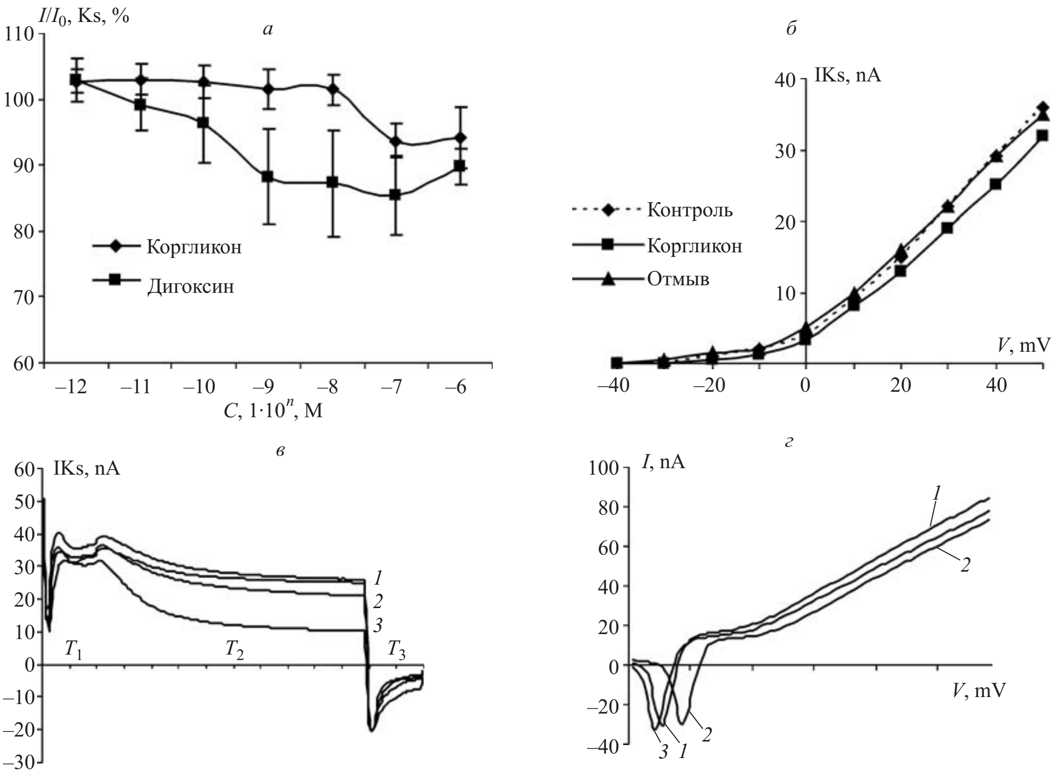

Рис. 3. Изменения калиевых медленных ионных токов нейронов прудовика под влиянием дигоксина (n = 11) и коргликона (n = 8) в различных концентрациях.

а — зависимости “концентрация — эффект”; по оси абсцисс — концентрация; по оси ординат — величина эффекта (I/I_0, %): I_0 — амплитуда тока в контроле, I — при действии; доверительные интервалы при p = 95 %.
б — вольт-амперные характеристики. По оси абсцисс — тестирующий потенциал в мВ, по оси ординат — амплитуда тока.
в — изменения кинетики токов. По оси абсцисс — время ($T_1 = T_3$ = 100 мс, T_2 = 2 с), по оси ординат — ток; кривые сверху вниз: *1* — отмывание, *2* — контроль, *3* — дигоксин 10^{-5} М, 4 — коргликон 10^{-4} М.
г — вольт-амперные характеристики калиевых каналов. По оси абсцисс — тестирующий потенциал (пилообразное смещение потенциала от – 40 до 50 мВ за 100 мс), по оси ординат — амплитуда тока. Поддерживаемый потенциал — – 90 мВ. *1* — контроль, *2* — дигоксин 10^{-6} М, *3* — отмывание.

Под влиянием коргликона в концентрации 10^{-12} – 10^{-8} М, т.е. в более широком диапазоне, чем при действии на натриевый и кальциевый токи, также наблюдалась тенденция увеличения тока примерно на 5 % в первые минуты действия, затем амплитуда токов постепенно снижалась и стабилизировалась. Дигоксин вызывал заметное подавление токов уже в концентрации 10^{-10} М, при ее повышении эффект усиливался и при концентрациях 10^{-9} – 10^{-6} М подавление токов было достоверным. После действия обоих препаратов даже в наибольшей концентрации 10^{-6} М эффекты были обратимы. Так, отмывание в течение 5 – 7 мин восстанавливало токи практически полностью. Повторное действие препаратов на нейроны было эффективным и приводило к тем же результатам.

При действии коргликона наблюдалось ускорение процесса инактивации выходящих калиевых медленных токов, особенно заметно этот эффект проявлялся в концентрации 10^{-4} М (рис. 3, *в*, кривая *4*), чего не наблюдалось при действии дигоксина (кривая *3*).

Под влиянием дигоксина в концентрации 10^{-6} М происходило смещение вольт-амперных характеристик вправо по оси потенциалов в сторону деполяризации на 5 – 10 мВ (рис. 3, *г*, кривая 2), т.е. наблюдалось изменение потенциала поверхностного заряда мембраны.

При регистрации изменений калиевых токов под влиянием изученных гликозидов неспецифические токи утечки мембраны увеличивались на 1 – 3 нА, т.е. неспецифическая проводимость мембраны возрастала, но при отмывании все восстанавливалось до исходных величин.

Следует также отметить, что в части опытов регистрировали быстрые калиевые токи, их амплитуда под влиянием дигоксина и коргликона изменялась так же, но кинетика развития оставалась постоянной.

Наши результаты о существенном уменьшении амплитуды ионных токов нейронов моллюсков под влиянием дигоксина и коргликона в концентрациях от 10^{-7} до 10^{-6} М указывают на их высокую мембранную активность. Показано, что блокирующее влияние оуабаина на Na^+-K^+-АТФазу происходит при тех же концентрациях [9, 10, 17]. Снижение входящего кальциевого тока при таких концентрациях сердечных гликозидов, по-нашему мнению, можно рассматривать как защитный механизм, позволяющий стабилизировать внутриклеточную концентрацию этого иона в условиях активизации Na^{+}-Ca^{2+}-обмена и препятствующий перегрузке кардиомиоцита кальцием, и, как следствие, предупреждающий развитие аритмогенного эффекта.

В низких концентрациях (10^{-12} – 10^{-9} М) дигоксин и коргликон увеличивали амплитуду ионных токов. В этом случае прямое ингибирование Na^{+}-K^{+}-АТФазы мало вероятно, но возможна активация близко расположенной аденилатциклазы или усиление высвобождения катехоламинов. Этим механизмом может объясняться сосудосуживающий эффект сердечных гликозидов, наблюдаемый в эксперименте на здоровых людях и нивелирующийся в условиях существующей сердечной недостаточности [4]. Также показано [6], что при более низких концентрациях (10^{-18} – 10^{-16} М) строфантин и дигоксин вызывали усиление роста эксплантатов кардиомиоцитов, которое связывалось с активацией Na^{+}-K^{+}-АТФазы, что в свою очередь может сопровождаться гиперполяризацией клеток. Однако это не противоречит данным, говорящим о возможности прямого действия сердечных гликозидов как на систему саркоплазматического ретикулума [13, 17], усиливая таким образом механизм мышечного сокращения, так и о действии на систему контрактильных белков, которые могут являться субклеточной мишенью их действия [5].

Дозозависимые двухфазные эффекты (активация/подавление) сердечных гликозидов [5] и наши данные позволяют сделать предположение о существовании, по крайней мере, для ионных каналов мембран двух различных механизмов их действия.

Первый, наблюдающийся при действии низких концентраций, — комплекс изменений, приводящих к активации клеточных процессов. Его можно считать неспецифическим механизмом, связанным, возможно, с изменением активности ферментов и изменениями структурных свойств воды и мембранных липидов, оказывающих весьма существенное влияние на процессы мембранного транспорта, на системы трансмембранной передачи информации, на активность мембраносвязанных ферментов, в том числе и на конформационные взаимопереходы состояний рецепторов и ионных каналов [2].

Второй механизм действия заключается в подавлении ионных токов сердечными гликозидами и он запускается при действии более высоких концентраций. Его молекулярная основа может быть связана со снижением количества функционирующих каналов вследствие связывания молекул препарата непосредственно с их структурами, что наблюдается, например, при действии местных анестетиков, некоторых противоаритмических и других средств [1, 2, 12, 16]. Снижение ионных токов также возможно вследствие уменьшения времени открытого состояния одиночных каналов или уменьшения частоты их открывания. Наблюдающееся ускорение инактивации каналов медленного калиевого тока под влиянием коргликона ведет к более быстрому их закрытию, что, в свою очередь, может увеличить длительность потенциала действия, а, следовательно, и рефрактерный период. Именно удлинением эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного узла и снижением скорости проведения в нем объясняется отрицательный дромотропный эффект сердечных гликозидов [4].

Следовательно, если при концентрациях, меньших 10^{-11} М, включается неспецифический активирующий механизм, подобный тому, который проявляется в первую фазу при слабом воздействии многих факторов, то при более высоких концентрациях — подключается другой — токоподавляющий, который вносит преобладающий вклад в характер изменения токов [2]. Возможно, что это связано с каким-то единым мембранным механизмом и, скорее всего, с насыщением липидной фазы мембраны и единообразным нарушением функционирования всех ионных каналов вследствие происходящих при этом конформационных изменений в их структуре.

Смещение вольт-амперных характеристик мембраны под действием дигоксина вправо по оси потенциалов в сторону более положительных значений должно приводить к понижению чувствительности сенсора потенциала ворот ионных каналов и снижению возбудимости мембраны. Такой механизм действия может участвовать в устранении возможных аритмогенных очагов. Более прочное связывание дигоксина с мембранными структурами по сравнению с коргликоном может объяснять, по-нашему мнению, более продолжительное его действие. При высокой концентрации (10^{-6} М) дигоксин преимущественно подавлял амплитуду натриевого и кальциевого токов. Сходные эффек-

Ионный состав растворов (в мМ) для нейронов прудовика и катушки

Регистрируемые токи	NaCl	CsCl	$CaCl_2$	$MgCl_2$	KCl	*трис*-OH	pH
			Внеклеточные (перфузирующие) растворы				
Суммарный входящий	100	–	2	1,5	5	2	7,5
Кальциевый входящий	–	100	10	1,5	–	2	7,5
Натриевый входящий	110	–	–	1,5	–	2	7,5
Калиевые выходящие	100	–	2	1,5	5	2	7,5
			Внутриклеточные (диализирующие) растворы				
Входящие	–	120	–	–	–	2	7,4
Калиевые выходящие	–	–	–	–	120	2	7,4

ты снижения амплитуд ионных токов наблюдаются также из-за деполяризации, происходящей при блокировании Na^+-K^+-насоса [8] сердечными гликозидами в субтоксических дозах. С этим может быть связано развитие положительного батмотропного эффекта.

Уменьшение амплитуд быстрых калиевых токов, регулирующих межимпульсный интервал (диастолу), под влиянием дигоксина и коргликона может приводить к снижению частоты ритмоводящих потенциалов. Не исключается, что под влиянием сердечных гликозидов может снижаться активность If-Na^+-K^+-каналов, участвующих в запуске и регуляции спонтанной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках [7] и уменьшаться частота сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект).

Таким образом, наши данные позволяют заключить, что непосредственное влияние сердечных гликозидов на ионные каналы (увеличение/снижение амплитуд ионных токов) может быть вторым дополнительным (к известному ингибированию Na^+-K^+-АТФазы) существенным механизмом их действия на возбудимые клетки. При этом увеличение амплитуд ионных токов, вероятно, сопровождающееся гиперполяризацией клеток, сходно с изменениями в клетках, развивающимися при активации Na^+-K^+-АТФазы и ионного насоса. Снижение амплитуд ионных токов при действии более высоких концентраций дигоксина и коргликона, сопровождающееся, вероятно, деполяризацией клеток, сходно с эффектами ингибирования Na^+-K^+-АТФазы. В последнем случае будет усиление кардиотонических эффектов вследствие суммации однонаправленных изменений в клетках при включении обоих механизмов.

ВЫВОДЫ

1. Дигоксин и коргликон в концентрациях 10^{-12} – 10^{-11} M незначительно активируют ионные токи нейронов. В концентрациях 10^{-7} – 10^{-6} M они неизбирательно подавляют все ионные токи с преимущественным снижением дигоксином в концентрации 10^{-6} M натриевого и кальциевого токов. Коргликон ускоряет инактивацию калиевых медленных токов.

2. Непосредственное влияние сердечных гликозидов на ионные каналы можно считать дополнительным (помимо блокирования Na^+-K^+-АТФазы) механизмом их фармакологического действия, вносящим вклад в реализацию эффектов на сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Вислобоков, А. А. Зайцев и др., *Мед. акад. ж.*, **1**(1), 25 – 33 (2001).
2. А. И. Вислобоков, Ю. Д. Игнатов, К. Н. Мельников, *Фармакологическая модуляция ионных каналов мембраны нейронов*, СПбГМУ, СПб (2006).
3. А. И. Вислобоков, Ю. Д. Игнатов К. Н. Мельников, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 19 – 24 (2008).
4. П. А. Галенко-Ярошевский, С. М. Лемкина, В. В. Гацура, *Сердечные гликозиды. Фармакология. Клиническое применение*, Медицина, Москва (1998).
5. Н. В. Карсанов, П. А. Галенко-Ярошевский и др., *Сердечные гликозиды. Новая жизнь в рефрактерине*, Медицина, Москва (2004).
6. Е. В. Лопатина, В. А. Пеннияйнен, В. А. Цырлин, *Рос. физиол. ж. им. И. М. Сеченова*, **91**(11), 1299 – 1304 (2005).
7. D. DiFrancesco, *If current inhibitors: propeties of drug channel interraction. Science Press Ltd.*, London, UK, (2004).
8. H. G. Clitsch, *Physiol Rev.*, **81**, 1791 – 1826 (2001).
9. K. Hamada, H. Matsuura, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **138**(8), 1517 – 1527 (2003).
10. P. Hochstrate and W. R. Schlue, *Brain Res.*, **892**(2), 248 – 254 (2001).
11. A. Mobasheri, J. Avila, et al., *Biosci. Reports.*, **20**(2), 51 – 91 (2000).
12. J. Nilsson, M. Madeja, and P. Arhem, *Mol. Pharmacol.*, **63**, 1417 – 1429 (2003).
13. T. Sagawa, K. Sagawa, et al., *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **282**, 1118 – 1126 (2002).
14. W. Schonner and G. Scheiner-Bobis, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **293**, 509 – 536 (2007).
15. L. Wang, B. A. Wible, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **320**(2), 525 – 534 (2007).
16. S. Y. Wang, C. Nau, and G. K. Wang, *Biophys. J.*, **79**, 1379 – 1387 (2000).
17. J. Yin, Y. Wang, et al., *Life Sci.*, **76**(6), 613 – 628 (2004).

Поступила 21.02.08

EFFECTS OF DIGOXIN AND CORGLYCON ON ION CURRENTS IN NEURONAL MEMBRANE OF SNAIL (*Lymnaea stagnalis*)

A. I. Vislobokov, Yu. D. Ignatov and K. N. Mel'nikov

Val'dman Institute of Pharmacology, Pavlov State Medical University, ul. L. Tolstogo 6/8, St. Petersburg, 197022, Russia

The results of endocellular dialysis membrane potential monitoring show that cardiac glycosides digoxin and corglycon in concentration from 10^{-12} to 10^{-6} M influence the sodium, calcium and potassium ion currents in isolated snail (*Lymnaea stagnalis*) neurons in reversible and slightly dose-dependent manner. In low concentration (10^{-12} – 10^{-8} M) both substances increased all ionic currents by up to 5%, while in higher concentrations both drugs led to the suppression of ion currents. The most pronounced decrease (up to 26% relative to control) was observed for sodium ion current under the action of digoxin in a concentration of 10^{-6} M. The process of slow potassium currents inactivation was accelerated by corglycon in a concentration of 10^{-6} M. Digoxin caused a shift in the current – voltage curve maximum by 5 – 10 mV to the right on the potential axis. Generally, digoxin in comparison to corglycon produced less activating and more suppressing effect on the membrane ion currents studied.