

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ РГПУ-207 И АМИОДАРОНА НА ИОННЫЕ ТОКИ НЕЙРОНОВ МОЛЛЮСКОВ

Ю. Д. Игнатов<sup>1</sup>, И. Н. Тюренков<sup>2</sup>, А. И. Вислобоков<sup>1</sup>,  
В. Н. Перфилова<sup>2</sup>, И. С. Мокроусов<sup>2</sup>

Соединение РГПУ-207 и амиодарон в концентрациях 1, 10, 100 и 1000 мкМ дозозависимо и обратимо оказывали влияние на трансмембранные натриевые, кальциевые и калиевые ионные токи нейронов моллюсков прудовика и катушки. В концентрации 1 мкМ они увеличивали амплитуду калиевых ионных токов и не влияли на амплитуду натриевых и кальциевых токов. При действии в концентрации 100 и 1000 мкМ наблюдалось зависимое от концентрации подавление всех токов с преимущественным подавлением калиевых. При действии соединения РГПУ-207 кинетика активации и инактивации натриевых и кальциевых ионных токов не изменялась, но кинетика активации калиевого медленного тока замедлялась. Амиодарон вызывал замедление инактивации кальциевого тока и ускорение инактивации калиевого медленного. Соединение РГПУ-207, по сравнению с амиодароном оказывает на нейроны сходное мембранотропное действие.

**Ключевые слова:** амиодарон; соединение РГПУ-207; нейроны; натриевые; кальциевые; калиевые ионные токи

### ВВЕДЕНИЕ

Плазматическая мембрана возбудимых клеток содержит набор ионных каналов, ведущими среди которых являются потенциалуправляемые натриевые, кальциевые и калиевые [5 – 8]. Фармакологические препараты, если они являются мембраноактивными соединениями, могут менять работу ионных каналов и при необходимости корректировать нарушенные функции в организме. Эффекты многих из этих веществ могут наступать не только после проникновения в открытый ионный канал [9, 10, 14, 16], но и из липидного бислоя, действуя прямо на S4-сегмент  $\alpha$ -субъединицы — на сенсор напряжения [8, 10]. Локальные анестетики связываются главным образом с сайтами S5 и S6 внутри центральной ион-проводящей поры [8 – 10, 13, 15, 16].

Удобным объектом для исследования электрогенеза нервных клеток, их поверхностных мембран и находящихся в них ионных каналов являются моллюски. Применение методов микроэлектродной регистрации биопотенциалов, внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала с регистрацией трансмембранных токов в исходном состоянии и при действии фармакологических веществ как с наружной, так и внутренней стороны мембраны, делает эти клетки незаменимыми для биофизических и фармакологических исследований [1 – 3, 5].

Известно, что фармакологические средства могут обладать полимодальной активностью, например, лидокаин — анестетик и противоаритмическое средство, в основе чего может быть его способность взаимодействовать с потенциалуправляемыми ионными каналами [1 – 3, 7, 8, 11, 13].

Противоаритмический эффект амиодарона обусловлен подавлением ионных токов электровозбудимых мембран и удлинением фазы реполяризации ПД кардиомиоцитов. Его влияние на натриевые, кальциевые и калиевые ионные токи нейронов моллюсков было показано в работе [2]. Соединение РГПУ-207 в экспериментах на животных оказывает противоаритмическое действие [6].

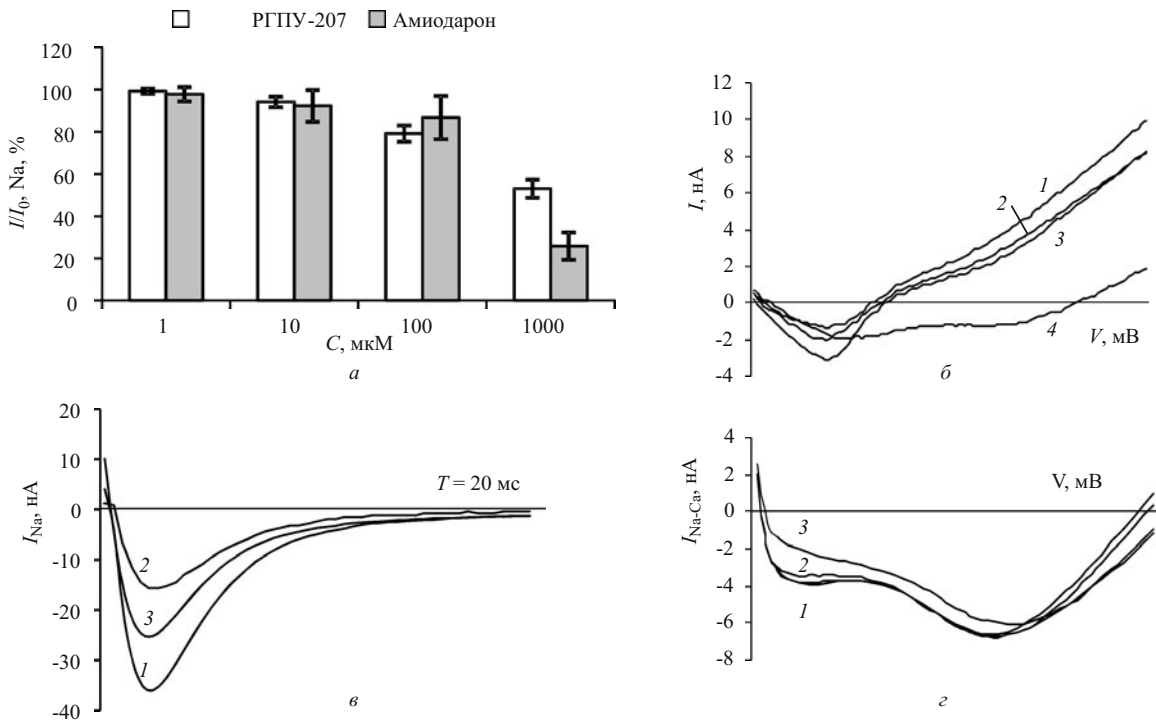
В этой связи целью работы явилось исследование изменений натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов нейронов моллюсков под влиянием нового соединения РГПУ-207 в широком диапазоне концентраций в сравнении с амиодароном.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на неидентифицированных изолированных нейронах брюхоногого моллюска — прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*) и катушки роговой (*Planorbis corneus*). Из тела моллюска вырезали околологоточное кольцо нервных ганглиев, которое затем обрабатывали 0,25 % раствором трипсина в течение 40 – 50 мин для выделения изолированных нейронов при комнатной температуре (20 – 22 °С). Ферментативная обработка позволяла освободить поверхность мембраны нейронов от соединительнотканых оболочек, глиальных клеток и других диффузионных барьеров. После обработки трипсином ганглии помещались в физиологический раствор и через 15 – 30 мин ганглии ЦНС под бино-

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8.

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.



**Рис. 1.** Изменения ионных токов нейронов прудовика под влиянием соединения РГПУ-207 и амиодарона.

*a* – зависимость “концентрация – эффект” для натриевого тока. *б* – РГПУ-207, изменения суммарных ВАХ мембраны: 1 – отмывание, 2 – контроль, 3 – 100 мкМ, 4 – 1000 мкМ. *в* – амиодарон, изменения амплитуды и кинетики натриевого тока: 1 – контроль, 2 – 1000 мкМ, 3 – отмывание. *г* – РГПУ-207, ВАХ мембраны (натрий-кальциевые токи): 1 – контроль, 2 – отмывание, 3 – 1000-мкМ. По оси абсцисс: *a* – концентрация, *б* и *г* – пилообразное смещение мембранного потенциала от  $-40$  до  $30$  мВ за  $40$  мс, *в* – время; по оси ординат — ионный ток (*a*:  $I$  – при действии вещества,  $I_0$  – до действия);  $I_{Na}$  — натриевый ток; доверительные интервалы при  $p = 95\%$ .

кулярным микроскопом при помощи вольфрамовых игл и полиэтиленовой пипетки подвергались механическому разделению. Полученные таким образом одиночные нейроны были жизнеспособны и сохраняли свои электрические характеристики в течение 1 – 3 суток [1, 3].

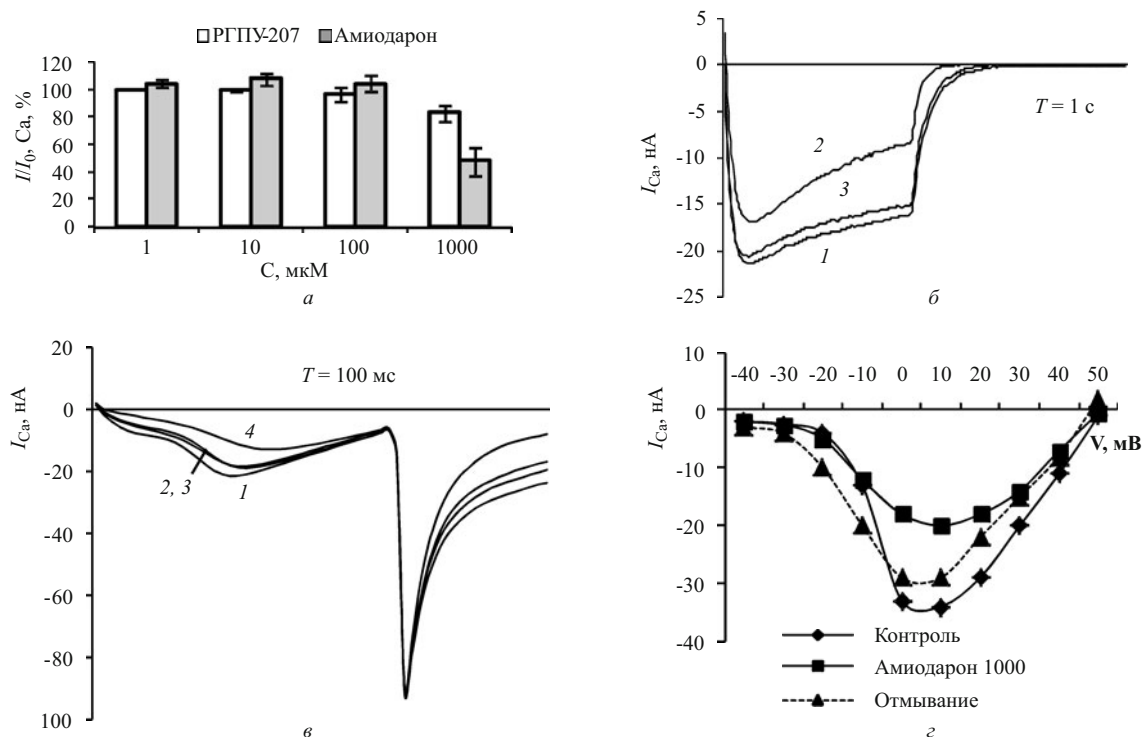
В работе использовали растворы с различным ионным составом (таблица). Перфузирующий (наружный) раствор подавался в камеру, где находился нейрон на полиэтиленовой микропипетке, а диализирующий (внутриклеточный) — внутрь этой пипетки. Исследуемые вещества добавляли в перфузирующий раствор. Для измерения трансмембранных ионных токов применяли метод внутриклеточной перфузии изолированных нейронов и фиксации мембранного потенциала [1, 3, 5] с использованием электрофизиологической установки.

Изолированную живую клетку помещали на полиэтиленовую пипетку (в большинстве случаев при фиксированном потенциале  $-90$  мВ). В микропипетке создавались толчки отрицательного гидростатического давления. Вследствие этого в области поры мембрана нейрона разрушалась, создавался электрический контакт неполяризуемого электрода, соединенного с усилителем фиксации потенциала, с внутриклеточным содержимым. При гиперполяризующем сдвиге мембранного потенциала на экране осциллографа были видны емкостные токи мембраны и неспецифический ток утечки, которые электронным способом “вычитали” из общего тока. При переключении тестирующего импульса на деполяризацию реги-

стрировали входящий (натрий-кальциевый) и выходящие (быстрый и медленный) калиевые токи.

После регистрации суммарных ионных токов производилась замена внутриклеточного и наружного растворов на растворы для регистрации отдельного тока (таблица). Выделение чистых кальциевых или натриевых токов со стабильными их параметрами, которые принимали за исходные значения (до действия соединения), происходило через 3 – 5 мин после полной замены растворов. Затем раствор в камере, где находился нейрон, заменяли на раствор с исследуемым веществом. Когда изменения ионных токов, вызванные влиянием соединения, стабилизировались (через 2 – 3 мин), вновь регистрировали величины токов (при действии соединения). После этого наружный раствор заменяли на раствор с возрастающей концентрацией и в конце — на исходный в контроле и наблюдали динамику восстановления токов.

Для исследования использовали соединение РГПУ-207 [фенилгидразид(4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты], который растворяли в ДМСО и вводили в соответствующие наружные растворы до концентрации 1000 мкМ, подогревали до кипения и затем разбавляли до концентраций 100, 10, и 1 мкМ. Для исследования влияния амиодарона в тех же концентрациях использовали его жидкую ампульную форму. Кривые ионных токов и потенциалов визуально оценивали на экране осциллографа, с помощью аналогоцифрового и цифроаналогового преобразователя вводили в компьютер и распечатывали на принтере. 12-разрядный ЦАП позво-



**Рис. 2.** Изменения кальциевого тока нейронов прудовика под влиянием соединения РГПУ-207 и амиодарона.

*a* – зависимость “концентрация – эффект” для кальциевого тока. *б* – ускорение инактивации тока под влиянием амиодарона: 1 – контроль, 2 – амиодарон 1000  $\mu\text{M}$ , 3 – отмывание. *в* – РГПУ-207, вольт-амперные характеристики: 1 – контроль, 2 – 10  $\mu\text{M}$ , 3 – отмывание (кривые 2–3 сливаются), 4 – 1000  $\mu\text{M}$ . *г* – изменения вольт-амперных характеристик кальциевых каналов под влиянием амиодарона. По оси абсцисс: *a* – концентрация препарата, *б* – время, *в* – пилообразное смещение мембранного потенциала от  $-40$  до  $50$  мВ длительностью 100 мс; *г* – потенциал; по оси ординат – ионный ток (*a*: 1 – при действии вещества,  $I_0$  – до действия);  $I_{Ca}$  – кальциевый ток; доверительные интервалы при  $p = 95 \%$ .

лял регистрировать малейшие изменения в амплитудах токов. На основании полученных данных с помощью компьютера были построены вольт-амперные характеристики (ВАХ) мембраны и графики зависимостей “концентрация — эффект”.

Полученные результаты обрабатывали с использованием статистической программы SPSS-17, при этом для проверки гипотезы о различиях между группами проводили непараметрический дисперсионный анализ Фридмана, а для доказательства различий между контролем и эффектами фармакологических средств в различных концентрациях — апостериорное попарное сравнение с использованием критерия Вилкоксона. Исходные величины токов принимались за 100 %, а установившиеся при действии вещества выражались в % от исходных и были обработаны статистически. Для оценки каждого изменения тока при определенной концентрации использовали не

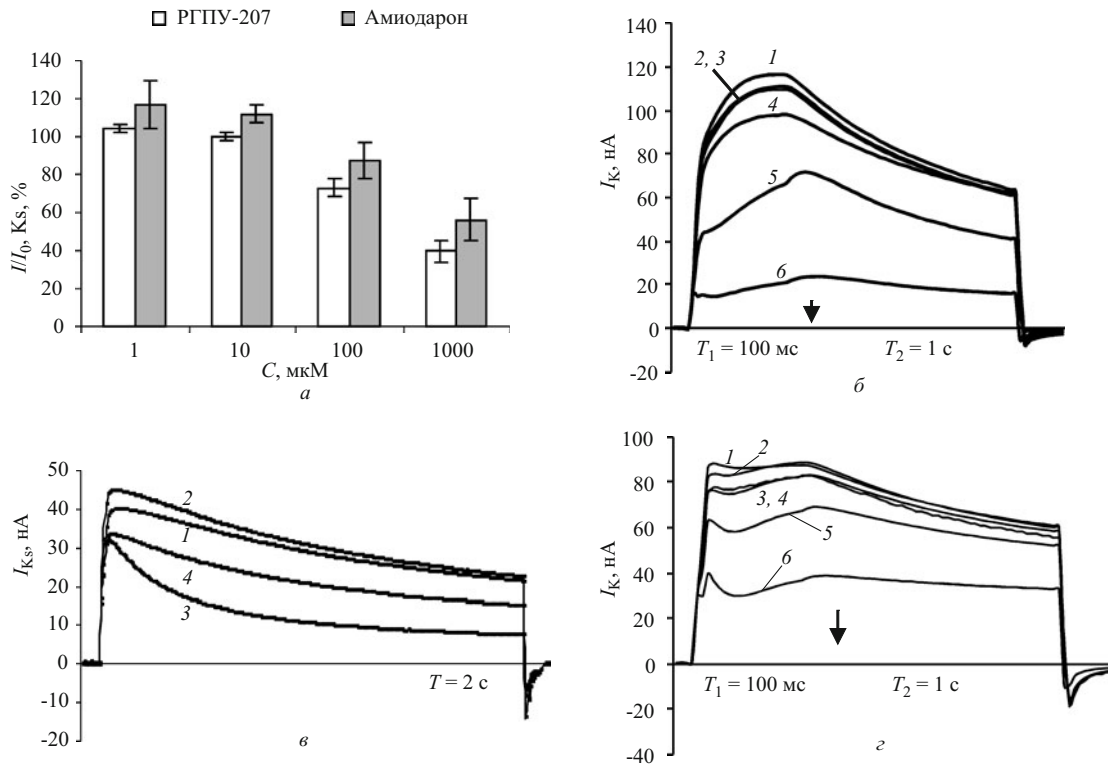
менее 10 измерений. На графиках представлены значения средних арифметических и 95 % доверительные интервалы. Для построения графиков использовали пакет программ Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Изменения трансмембранного натриевого ионного тока нейронов под влиянием соединения РГПУ-207 и амиодарона.* Под влиянием обоих соединений в концентрациях 1, 10, 100 и 1000  $\mu\text{M}$  наблюдались монофазные зависящие от концентрации и обратимые изменения амплитуды (подавление) натриевого тока. Достоверное подавление тока под влиянием РГПУ-207 ( $n = 16$ ) началось уже в концентрации 10  $\mu\text{M}$  (на  $5,9 \pm 2,5 \%$  — рис. 1, *a*) и в концентрации 1000  $\mu\text{M}$  подавление тока достигало  $47,0 \pm 4,3 \%$ . Влияние амиодарона ( $n = 9$ ) в

### Ионный состав растворов (в мМ) для регистрации ионных токов и мембранных потенциалов

Ионные токи	NaCl	CsCl	CaCl <sub>2</sub>	MgCl <sub>2</sub>	KCl	Tris-OH	pH
<i>Внеклеточный раствор</i>							
Общий входящий ток	100	–	2	1,5	5	5	7,5
Кальциевый входящий ток	–	100	10	1,5	–	5	7,5
Калиевый выходящий ток	100	–	2	1,5	5	5	7,5
<i>Внутриклеточный раствор</i>							
Входящие токи	–	120	–	–	–	5	7,4
Калиевые выходящие токи	–	–	–	–	120	5	7,4



**Рис. 3.** Изменения калиевых токов нейронов прудовика под влиянием соединения РГПУ-207 и амиодарона.

*a* — зависимость “концентрация — эффект”. *б* — РГПУ-207, изменения амплитуды и кинетики тока: 1 — 1 мкМ, 2 — контроль, 3 — 10 мкМ, 4 — отмывание, 5 — 100 и 6 — 1000 мкМ. *в*: влияние амиодарона на амплитуду и кинетику развития тока: 1 — контроль, 2 — 1 мкМ, 3 — 1000 мкМ, 4 — отмывание. *г* — РГПУ-207, изменения амплитуды и кинетики тока: в начале кривых — быстрый калиевый ток: 1 — 1 мкМ, 2 — контроль, 3 — 10 мкМ, 4 — отмывание, 5 — 100 мкМ, 6 — 1000 мкМ; По оси абсцисс: *a* — концентрация; *б* — *г* — время:  $T_1$  — слева до стрелки, далее —  $T_2$  (для *б* и *г*); по оси ординат: ионные токи: (*a*) — при действии вещества,  $I_0$  — до действия;  $I_{Ks}$  — медленный калиевый ток,  $I_K$  — суммарные калиевые токи (быстрый и медленный); доверительные интервалы при  $p = 95\%$ .

этой концентрации было более сильным (рис. 1, *a*). Эффекты обоих соединений наступали быстро, а устранялись при отмывании замедленно (за 3–5 мин), что указывает на достаточно высокую прочность связывания молекул соединения со структурами мембраны (или ионных каналов).

Кинетика развития натриевого тока (рис. 1, *в*, 2 — пример для амиодарона) и положение максимума вольт-амперной характеристики мембраны (рис. 1, *б*, 3 и 4; 2, 3 — пример для РГПУ-207) не изменялись, что указывает на отсутствие взаимодействия препаратов со структурами воротных механизмов натриевых каналов и о неизменности потенциала фиксированных зарядов мембраны вблизи них.

Помимо подавления соединением РГПУ-207 натриевого тока происходили также изменения калиевого медленного и кальциевого токов, при этом подавление калиевого тока было более сильным, а кальциевого — более слабым. Это показано на суммарной ВАХ мембраны (рис. 1, *б*, кривая 4 — влияние препарата в концентрации 1000 мкМ, контроль — кривая 3). Калиевый ток, по сравнению с контролем, подавлен сильнее (правая часть кривой), чем натриевый (кривая 4 в левой части). Более слабое подавление препаратом в концентрации 1000 мкМ кальциевого тока показано на рис. 1, *г*: кривая 3 в левой части — натриевый ток, он подавлен сильнее,

чем кальциевый — та же кривая, но в правой ее части. Более подробно данные об этих изменениях будут представлены ниже.

Различий в изменениях токов нейронов прудовика и катушки под влиянием соединения РГПУ-207 и амиодарона не обнаружено.

*Изменения трансмембранного кальциевого ионного тока нейронов.* Амплитуда кальциевых токов под влиянием соединения РГПУ-207 ( $n = 11$ ) во всем диапазоне концентраций от 1 до 1000 мкМ (рис. 2, *a*) изменялась в меньшей степени, чем выше представленных натриевых токов. Достоверное подавление тока на  $17,1 \pm 5,5\%$  наблюдалось только под влиянием препарата в концентрации 1000 мкМ, оно наступало в течение одной минуты, а устранялось при отмывании за 3–5 мин. Кинетика развития тока не изменялась, а положение максимума ВАХ мембраны (рис. 2, *в*, верхняя кривая) смещалось вправо по оси потенциалов на 7–10 мВ.

Амиодарон ( $n = 7$ ) оказывал двухфазное действие: начальное повышение кальциевого тока в концентрациях 1–100 мкМ и дальнейшее снижение при концентрациях 100–1000 мкМ (рис. 2, *a*). Подавление тока под влиянием амиодарона было выражено в большей степени, чем при действии РГПУ-207. Под влиянием амиодарона кинетика инактивации кальциевого тока несколько ускорялась (рис. 2, *б*), чего не было при действии РГПУ-207.



Смещения максимума ВАХ токов под влиянием амиодарона не происходило (рис. 2, *з*), т.е. потенциал поверхностного заряда мембраны не изменялся.

*Изменения трансмембранных калиевых ионных токов нейронов.* Влияние соединения РГПУ-207 ( $n = 13$ ) и амиодарона ( $n = 9$ ) на медленные калиевые токи было также зависимым от концентрации, но, в отличие от влияния на натриевые и кальциевые токи, оно было двухфазным: амплитуда тока при действии препарата в концентрации 1 мкМ возрастала на  $4,4 \pm 2\%$  (рис. 3, *а*) и снижалась в большей степени, чем для входящих токов, при действии соединения в концентрациях 100 (на  $26,1 \pm 4,5\%$ ) и 1000 мкМ (на  $60,2 \pm 5,9\%$ ). Подавление калиевых медленных токов соединением РГПУ-207 было несколько более сильным, чем амиодароном (рис. 3, *а*). Эффекты во времени наступали и устранялись примерно так же, как и для входящих токов.

Помимо снижения амплитуды под влиянием соединения РГПУ-207 (рис. 3, *б*) наблюдалось замедление процесса активации калиевого медленного тока (рис. 3, *б*, кривая 5 в левой части), а под влиянием амиодарона происходило ускорение инактивации тока (рис. 3, *в*), что указывает на наличие взаимодействия препарата с активационными и инактивационными воротами каналов.

Характер влияния обоих соединений на быстрые калиевые токи напоминал их влияние на медленные калиевые. Для сравнения общий характер подавления выходящих быстрых и медленных калиевых ионных токов на примере РГПУ-207 показан на рис. 3, *з*. В самом начале кривых после возникновения емкостных токов мембраны (кривые направлены вверх) следуют небольшие по амплитуде выходящие быстрые калиевые токи, их амплитуда под влиянием соединения изменялась также, как и амплитуда задержанных токов (правая часть кривых). В самом конце в правой части записи снова видны емкостные токи мембраны, направленные вниз и возникающие на выключение деполяризующего смещения потенциала.

Неспецифические токи утечки мембраны при действии обоих соединений в диапазоне концентраций 1 – 10 мкМ незначительно (до 0,3 нА) снижались и под влиянием концентраций 100 – 1000 мкМ — возрастали (на 0,3 – 0,6 нА), что указывает соответственно на повышение и снижение стабильности мембраны.

Полученные результаты о незначительном увеличении амплитуды трансмембранных калиевых ионных токов нейронов моллюсков под влиянием соединения РГПУ-207 и амиодарона в концентрации 1 мкМ можно расценивать как активирующее. В более высоких концентрациях (от 10 до 1000 мкМ) изученные соединения на натриевые, кальциевые и калиевые трансмембранные токи оказывали зависимое от концентрации обратимое подавляющее действие. В литературе в опытах с калиевыми каналами кардиомиоцитов человека, встроенных в плазматическую мембрану яиц морского ежа, показано, что амиодарон подавляет их на 50% в концентрации 9,8 мкМ [12], что всего лишь на порядок меньше, чем в наших опытах на нейронах моллюсков и что может объясняться меньшей фармакочувствительностью последних. Не исключается и различия в молекулярной организации каналов различных животных.

Подавление ионных токов может быть связано как с прямым блокированием ионных каналов и снижением их проводимости, так и с уменьшением времени открытого состояния одиночных каналов, что в итоге также снижает ионную проводимость. Снижение ионных токов возможно также по причине уменьшения частоты открывания ионных каналов. Из литературы известно, что молекулярный механизм подавления токов веществами, как правило, связан с тем, что снижается количество функционирующих каналов вследствие связывания их молекул со структурами ионных каналов, вероятно, с сегментами S5 – S6 в устье канала, как это осуществляют местные анестетики [8, 9].

Подавление всех ионных токов при действии мембраноактивных веществ примерно в равной степени и в равных концентрациях можно называть неизбирательным. Многие соединения подавляют кальциевые, натриевые и калиевые ионные токи, но вместе с тем часто выявляются и индивидуальные черты их действия [1 – 3]. Например, анксиолитик афобазол, обладающий еще и противоаритмическими свойствами [1, 4], способен блокировать ионные каналы. О различной способности влиять на ионные токи свидетельствует и представленный спектр мембранотропной активности соединения РГПУ-207 и амиодарона, в частности, — активация калиевых токов при действии в малых концентрациях (1 мкМ) и преимущественное подавление соединением РГПУ-207 калиевых ионных токов в концентрациях 100 – 1000 мкМ, что можно расценивать, как проявление специфичности действия данного соединения на ионные каналы. Соединение РГПУ-207 в сравнении с амиодароном в концентрациях до 100 мкМ оказалось равноэффективным в действии на натриевые и кальциевые токи, а в концентрации 1000 мкМ — более слабым. Показанные различия в действии соединения РГПУ-207 и амиодарона можно объяснить только особенностями структур молекул исследованных соединений.

Известно, что многие фармакологические средства способны реализовывать свой эффект, воздействуя сразу на несколько мишеней — на рецепторы, ионные каналы, ферментативные системы и др. [8, 15, 16]. До сих пор в нейрофармакологии остается неясным вопрос о том, через какие молекулярные мишени и синаптические механизмы эти препараты осуществляют свое действие на физиологические процессы, какие звенья в нейрхимическом механизме действия являются общими для всех них, а какие — специфическими, и есть ли вообще универсальные для действия всех их фармакологические мишени. Нам представляется, что мембранотропные эффекты, влияние на ионные каналы и, соответственно, на механизмы генерации потенциалов действия, здесь могут играть ключевую роль. Влияние на структуру потенциалуправляемых ионных каналов, вероятно, будет сопровождаться изменением конформационных свойств их белковых макромолекул. Взаимодействие препаратов с липидным бислоем мембраны [8] может приводить к изменениям ферментативной активности фосфолипаз, что в свою очередь может приводить к изменениям конформационных свойств макромолекул каналов.

Таким образом, полученные результаты о выраженной мембранотропной активности соединения РГПУ-207 и амиодарона могут свидетельствовать в пользу того, что новое соединение может проявлять нейро- и кардиопротекторную активность, приближающуюся к активности амиодарона.

## ВЫВОДЫ

1. Соединение РГПУ-207 и в концентрациях 1, 10, 100 и 1000 мкМ оказывало на трансмембранные натриевые, кальциевые и калиевые ионные токи нейронов моллюсков прудовика и катушки дозозависимое и обратимое действие. Соединение РГПУ-207 в концентрации 1 мкМ незначительно активировало калиевые ионные токи (увеличивало их амплитуду), а амиодарон в концентрациях 1 и 10 мкМ активировал калиевые и кальциевые токи.

2. В концентрациях 10, 100 и 1000 мкМ наблюдали сходное монофазное зависимое от концентрации и обратимое угнетение амплитуды натриевого тока. Достоверное подавление начиналось уже в концентрации 10 мкМ (на  $5,9 \pm 2,5\%$ ) и для соединения РГПУ-207 в концентрации 1000 мкМ подавление тока достигало  $47,0 \pm 4,3\%$ , а для амиодарона —  $74,3 \pm 6,5\%$ .

3. Амплитуда кальциевых токов под влиянием соединения РГПУ-207 во всем диапазоне концентраций от 1 до 1000 мкМ изменялась в меньшей степени, чем натриевых. Достоверное подавление тока на  $17,1 \pm 5,5\%$  наблюдали только под влиянием препарата в концентрации 1000 мкМ, а под влиянием амиодарона — на  $52,2 \pm 10,4\%$ .

4. Амплитуда медленных калиевых токов снижалась в большей степени, чем входящих токов, при действии соединения РГПУ-207 в концентрации 100 мкМ — на  $26,1 \pm 4,5\%$  и 1000 мкМ — на  $60,2 \pm 5,9\%$ , а при действии амиодарона — на  $12,3$ ,  $9,6\%$  и на  $43,7$ ,  $10,6\%$  соответственно.

5. Кинетика развития натриевого и кальциевого токов не изменялась, но под влиянием соединения РГПУ-207 наблюдали ускорение активации калиевого медленного тока; смещение максимума вольт-амперных характери-

стик мембраны для кальциевых токов до 10 мВ в сторону деполяризации. Под влиянием амиодарона происходило ускорение инактивации кальциевого и калиевого медленного токов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Вислобоков, Ю. Д. Игнатов, П. А. Галенко-Ярошевский, П. Д. Шабанов, *Мембранотропное действие фармакологических средств*, Просвещение-Юг, Санкт-Петербург — Краснодар (2010).
2. А. И. Вислобоков, Ю. Д. Игнатов, А. А. Канидьева и др, *Мед. академ. журн.*, № 4, 16 – 22 (2004).
3. А. И. Вислобоков, Ю. Д. Игнатов, К. Н. Мельников, *Фармакологическая модуляция ионных каналов мембраны нейронов*, Изд. СПбГМУ, Санкт-Петербург (2006).
4. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 44 – 58 (2007).
5. П. Г. Костюк, О. А. Крышталь, *Механизмы электрической возбудимости нервной клетки*, Наука, Москва (1981).
6. И. С. Мокроусов, Д. Д. Бородин, *Материалы IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием "Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств"*, Волгоград (2012), 124 – 125.
7. S. Bowden, S. Y. Yeung, B. Robertson, *Toxicol. Reviews*, № 22, 1 – 12 (2003).
8. D. C. Camerino, D. Tricarico, J. F. Desaphy, *Neurotherapeutics*, 4(2), 184 – 198 (2007).
9. N. Decher, B. Pirard, F. Bundis, et al., *J. Biol. Chem.*, 279(1), 394 – 400 (2004).
10. H. A. Fozzard, P. J. Lee, G. M. Lipkind, *Curr. Pharm.*, 11(21), 2671 – 2686 (2005).
11. C. A. Hübner, T. J. Jentsch, *Hum. Mol. Genet.*, 11(20), 2435 – 2445 (2002).
12. J. Kiehn, D. Thomas, C. A. Karle, et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 359(3), 212 – 219 (1999).
13. K. W. Miller, *Br. J. Anaesth.*, 89(1), 17 – 31 (2002).
14. Y. Mori, G. Mikala, G. Varadi, et al., *Jap. J. Pharmacol.*, 72(2), 83 – 109 (1996).
15. T. Narahashi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 294(1), 1 – 26 (2000).
16. D. S. Ragsdale, J. C. McPhee, T. Scheuer, W. A. Catterall, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93(17), 9270 – 9275 (1996).

Поступила 17.06.13

## INFLUENCE OF RGPU-207 COMPOUND AND AMIODARONE ON ION CURRENTS IN SHELLFISH NEURONS

Yu. D. Ignatov<sup>1</sup>, I. N. Tyurenkov<sup>2</sup>, A. I. Vislobokov<sup>1</sup>, V. N. Perfilova<sup>2</sup>, and I. S. Mokrousov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Pavlov State Medical University, ul. L'va Tolstogo 6/8, St. Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov la, Volgograd, 400131, Russia

RGPU-207 compound and amiodarone in concentrations of 1, 10, 100 and 1000 μM produce dose-dependent and reversible effects on trans-membrane sodium, calcium, and potassium ion currents of neurons in pond snail and orb snail shellfish. In concentration of 1 μM, both compounds increased the amplitude of potassium ion currents, while not affecting the amplitude of sodium and calcium ion currents. In concentrations of 100 and 1000 μM, dose-dependent suppression of all currents (with predominant potassium ion current suppression) was observed. Under the action of RGPU-207 compound, the kinetics of activation and inactivation of sodium and calcium ion currents was not changed, but the kinetics of activation of the potassium slow current was slowing down. Amiodarone decelerated the inactivation of calcium ion current and accelerated the inactivation of potassium slow current. RGPU-207 compound, in comparison to amiodarone, produces a similar membranotropic effect on the shellfish neurons.

**Keywords:** amiodarone; RGPU-207 compound; shellfish neurons; sodium; calcium; and potassium ion currents