

І.І. Коренюк, І.В. Єпішкін, Т.В. Гамма, Д.Р. Хусаїнов

Вплив похідних 1,5-бензодіазепіну на електричну активність нейронів *Helix albescens* Rossm

*Використовуючи стандартну методику внутрішньоклітинного відведення потенціалів, досліджено вплив двох нових похідних 1,5-бензодіазепін-2-ону на електричну активність нейронів *Helix albescens* Rossm. Встановлено, що ці речовини мають нейротропні властивості, спрямованість і виразність ефектів яких залежить від їхньої хімічної структури, застосовуваної концентрації й, у цілому, не залежить від типу нейронів. Досліджено ефекти сполук у діапазоні від 10^{-6} до 10^{-2} моль/л, на підставі яких визначені граничні, оптимальні й токсичні концентрації речовин. Установлено, що в основі механізму дії тестованих похідних лежить їхній прямий вплив на електрогенез нейронів. Аналіз сумарних іонних струмів показав, що зі збільшенням концентрації сполук спочатку зменшуються швидкості вхідних іонних натрієвих і кальцієвих, а потім і вихідних калієвих струмів. Показано, що ефекти 4-метил-1,5-бензодіазепін-2-ону настають швидше, ніж 3-метил-1,5-бензодіазепін-2-ону.*

Ключові слова: похідні 1,5-бензодіазепін-2-ону, виноградний раулик, нейрон, електрична активність.

ВСТУП

Нині бензодіазепіни (БД) є найбільш поширеною групою психотропних засобів, механізм дії та фармакологічні властивості, яких досить добре вивчено [2–7, 9, 11, 12]. Насамперед це стосується 1,4-БД, які вважаються “якісними” препаратами з високою ефективністю, безпекою та низькою токсичністю [14, 18, 19]. При цьому спектр їх психофармакологічних властивостей надзвичайно широкий і включає анксиолітичну, протисудомну, гіпнотичну, міорелаксуючу, амнестичну дії [6, 7, 14, 15]. Серед сполук цього ряду широко застосовується діазепам (7-хлор-1,3-дигідро-1-метил-5-феніл-2Н-1,4-бензодіазепін-2-он), який має виражений заспокійливий, незначний судомний впливи, потенціює ефекти снодійних, наркотичних, міорелаксантних і беззаспокійливих засобів [15, 18, 19].

Крім 1,4-БД уже синтезовано і низку нових сполук класу 1,5-БД, серед них виявлені речовини з властивостями тран-

квілізаторів, анагетиків, а також седативні препарати [11]. У медичній практиці широко застосовується клобазам (Слобазам, 7-хлор-1-метил-5-феніл-1Н-1,5-бензодіазепін-2,4(3Н,5Н)-діон) – транквілізатор, який має анксиолітичну і протисудомну дії. Його рекомендовано для застосування головним чином при станах, що супроводжуються гострим і хронічним почуттям страху, і як додатковий засіб при лікуванні епілепсії [15].

Відомо, що скринінг нових синтезованих речовин з передбачуваними терапевтичними властивостями обов’язково включає етап доклінічних випробувань, у результаті яких агент повинен пройти дослідження на тваринах з вивчення загальних властивостей і механізмів його дії.

Мета нашої роботи – вивчити зміни електрофізіологічних показників функціонального стану нейронів молюска на позаклітинну аплікацію різних концентрацій двох нових похідних 1,5-БД.

© І.І. Коренюк, І.В. Єпішкін, Т.В. Гамма, Д.Р. Хусаїнов

МЕТОДИКА

Нейрофізіологічні експерименти були проведені за допомогою стандартної методики внутрішньоклітинного відведення потенціалів та їх електричного диференціювання [1] на ідентифікованих і неідентифікованих нейронах дорсальної поверхні правого парієтального (ППаГ, $n = 45$) і вісцерального (ВГ, $n = 53$) гангліїв *Helix albescens* Rossm. Ідентифікацію нейронів здійснювали візуально за картою Сахарова [13] та за електрофізіологічними показниками. Детально методика описана нами раніше [8]. Загальна схема експериментів була такою. Спочатку реєстрували активність одного і того самого нейрона впродовж 1 хв до аплікації (фон), а потім протягом 5 хв за наявності в навколишньоклітинному середовищі тестованої речовини заданої концентрації й ще протягом 20–30 хв відмивання. Ми досліджували вплив двох похідних 1,5-БД, а саме, 4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-ону (4-метил-1,5-БД) і 3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-ону (3-метил-1,5-БД) у концентраціях 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} і 10^{-2} моль/л. Ці речовини синтезовані й переведені в хлориди на кафедрі органічної хімії Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Їхня чистота становила не менше ніж 98 %. Статистичну обробку результатів проводили з використанням непараметричного критерію Вілкоксона в програмі Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під впливом обох тестованих сполук нейротропний ефект у всіх досліджених нейронів ППаГ і ВГ починав проявлятися в концентрації 10^{-5} моль/л. Оптимальна його виразність спостерігалася при концентраціях 10^{-4} і 10^{-3} моль/л, а при 10^{-2} моль/л проявлялася токсична дія у 3-метил-1,5-БД й навіть летальна у 4-метил-1,5-БД. Більш детально особливості впливу тестованих

сполук представлені нижче.

Ефекти 4-метил-1,5-БД. 4-метил-1,5-БД у концентрації 10^{-4} моль/л у досліджених нейронів (ППаГ – $n=22$, ВГ – $n=26$) спочатку викликав незначне зниження їхнього мембранного потенціалу (МП), на тлі якого проявлялася пачка імпульсів (типовий приклад представлений на рис. 1,а). Після чого впродовж певного часу (50–80 с) генерація потенціалів дії (ПД), як правило, припинялась, але простежувалися флуктуації МП, які завершувалися поновленням генерації ПД з частотою їхнього слідування, котра перевищувала вихідний рівень. При цьому виявлена цікава особливість: протягом п'ятихвилинної експозиції речовини у досліджених нейронів як ППаГ, так і ВГ, що генерували до аплікації не більше ніж 1–2 ПД/хв, частота генерації імпульсів (ЧГІ) зростала в 2–3 рази і зберігалася підвищеною. Це, напевно, пояснюється скороченням періоду інактивації натрієвих каналів. У нейронів з більшою ЧГІ до аплікації не спостерігалось істотної її зміни. В цілому в 75 % досліджених нейронів 4-метил-1,5-БД у такій концентрації проявляв активуючий нейротропний ефект, тобто збільшував функціональну рухливість їхньої мембрани.

Слід зауважити, що ЧГІ зберігалася підвищеною порівняно з фоном не тільки під час експозиції 4-метил-1,5-БД, але й протягом відмивання (20 хв), що вказує на наявність у нього досить тривалої післядії. Можливо, це свідчить про те, що сполука міцно зв'язується з мембранними білками або дуже повільно біотрансформується.

У деяких нейронів ППаГ характер реакції на дію 4-метил-1,5-БД був іншим як описано вище (рис. 2). Як видно з рисунка при аплікації у концентрації 10^{-4} моль/л нейрон генерував пачку ПД з більшим овершотом порівняно з фоном (див. рис. 2,а). Серед таких ПД спостерігалися також імпульси меншої амплітуди і навіть багатокомпонентні збудливі постсинаптичні

потенціали (ЗПСП). Варто відмітити, що амплітуда останніх хоча і перевищувала критичний рівень деполяризації, характерний для фонових значень, але вони не переростали в ПД (див. рис. 2,б,в). Відомо [10], що ППа1 є пейсмейкероподібним нейроном і його активність має екзогенне походження, тобто без синаптичного впливу від нейрона V7 ця клітина не здатна генерувати ПД. З іншого боку, поява низькоамплітудних ПД і ЗПСП, які розвиваються безпосередньо за повномірними ПД, зумовлена синаптичним припливом до мембрани ППа1, що надходить у фазу відносної рефрактерності або слідової гіперполяризації від попереднього ПД. Слід

відмітити, що і досить відставлені від ПД ЗПСП (див. рис. 2,в), які мають амплітуду, котра перевищує критичний рівень фонові деполяризації, не завершуються генерацією ПД. Поява таких ЗПСП, з одного боку, вказує на активацію сполукою 4-метил-1,5-БД нейронів, які мають зв'язок з нейроном ППа1. Водночас ця речовина призводить до зниження ефективності синаптичної передачі, оскільки виникають ЗПСП, які не запускають генерацію ПД. Не виключено також, що вона діє на мембрану нейрона ППа1, що й спричинює появу ПД меншої амплітуди та ЗПСП. Отже, можна вважати, що 4-метил-1,5-БД може селективно активувати одні нейрони та пригнічувати інші.

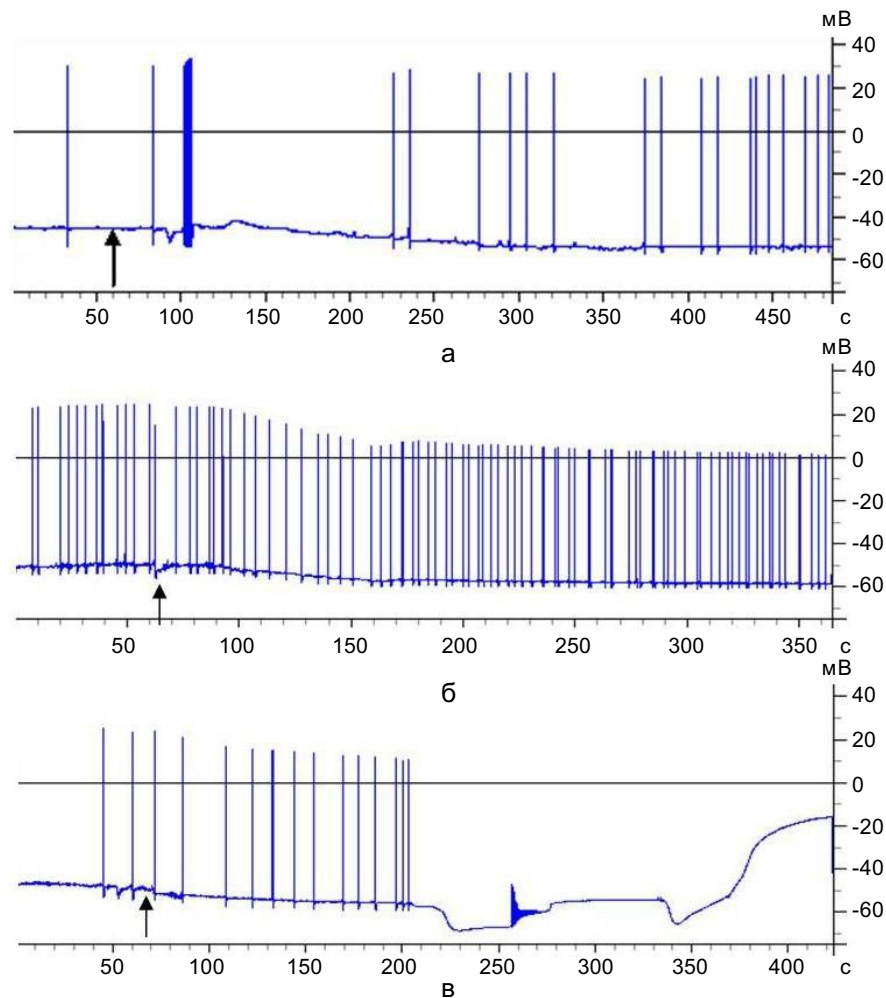


Рис. 1. Вплив 4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-ону в концентраціях 10^{-4} , 10^{-3} і 10^{-2} моль/л (а-в відповідно) на електричну активність нейрона ППа1. Стрілкою позначено момент аплікації

При експозиції речовини у концентрації 10^{-3} моль/л у всіх досліджених нейронів також, як і при концентрації 10^{-4} моль/л незначно збільшувався МП (див. рис. 1,б), однак, це супроводжувалося досить суттєвим зменшенням амплітуди ПД (у середньому на $18,1 \text{ мВ} \pm 3,0 \text{ мВ}$; $P = 0,01$) та слабо вираженою тенденцією збільшення ЧГІ. Ефект сягав максимальної вираженості через 95–110 с з моменту аплікації. Після відмивання вихідні характеристики електричної активності нейронів відновлювались, проте ефекту післядії не виявлялося, як при концентрації 10^{-4} моль/л. Тобто спостерігається зворотний вплив сполуки при цій концентрації на електрогенез нейронів.

Той факт, що після разової аплікації 4-метил-1,5-БД у концентраціях 10^{-4} і 10^{-3} моль/л ефекти зберігалися при експозиції (див. рис. 1,а,б), свідчить про те, що тестована речовина мало піддається метаболічному перетворенню.

Експозиція 4-метил-1,5-БД у концентрації 10^{-2} моль/л спочатку призводила до поступового збільшення МП, на тлі якого знижувалася амплітуда ПД (у середньому на $10,5 \text{ мВ} \pm 1,5 \text{ мВ}$; $P = 0,05$) і деякий час збільшувалася ЧГІ (у середньому в 1,5 раза; див. рис. 1,в). Через 100–250 с після аплікації в досліджених нейронів спостерігалися один-три “напади” швидкої гіперполяризації мембрани з повним припиненням генерації ПД, поступовим зниженням МП до нульового рівня (на рисунку не зображено), які не відновлювалися при відмиванні.

У разі порівняння значень амплітуди й тривалості ПД при експозиції 4-метил-1,5-БД у концентраціях 10^{-4} і 10^{-3} моль/л з фоновими виявилось, що під впливом тестованої сполуки вони зменшувалися у 1,5–2 рази. При концентрації 10^{-2} моль/л час розвитку ПД збільшувався в 1,5 раза, а його амплітуда знижувалася. Загалом для цих показників простежувалася чітка прямо

пропорційна дозозалежність (табл. 1). Зазначимо, що при експозиції 4-метил-1,5-БД у концентрації 10^{-2} моль/л суттєво знижувалася амплітуда ПД (майже до повного припинення генерації ПД) і підвищення їх тривалості.

Аналіз кривих трансмембранних іонних струмів під час генерації ПД, показав, що 4-метил-1,5-БД у концентрації 10^{-4} моль/л вірогідно збільшує максимуми швидкості вхідних і вихідних іонних струмів (див. табл. 1). Отже, цим і пояснюється механізм зниження часу розвитку ПД. Зменшення амплітуди ПД, спостережуване при цьому, ймовірно, відбувається в основному внаслідок збільшення швидкості вихідних струмів. При концентрації речовини 10^{-3} моль/л знижувалася швидкість вхідних і збільшувалася вихідних іонних струмів. Цілком зрозуміло, що це, в першу чергу, стосується іонів натрію. Водночас, можливо, при цьому задіяні також іони кальцію, оскільки відомо, що у нейронів ППа1 і, вірогідно, інших неідентифікованих нейронів ВГ, вхідний кальцієвий струм робить певний внесок в амплітуду ПД [10]. При концентрації сполуки 10^{-2} моль/л, навпаки, різко знижується швидкість зростання вхідних і вихідних іонних струмів (див. табл. 1) до повного припинення імпульсної активності нейронів з наступним зникненням МП і, отже, загибеллю нейронів.

Таким чином, 4-метил-1,5-БД у концентрації 10^{-5} моль/л проявляє слабо виражений активуючий ефект, а при концентрації 10^{-4} моль/л активація сягає максимуму. При 10^{-3} моль/л ця речовина починає пригнічувати електрогенний транспорт іонів через мембрану нейронів, а при 10^{-2} моль/л повністю блокує механізм як генерації ПД, так і підтримки МП.

Відомо [15], що БД спочатку взаємодіють із БД-рецепторами нейронів, що входять до складу постсинаптичного ГАМК_A-рецепторного комплексу й підвищують чутливість ГАМК-рецепторів до

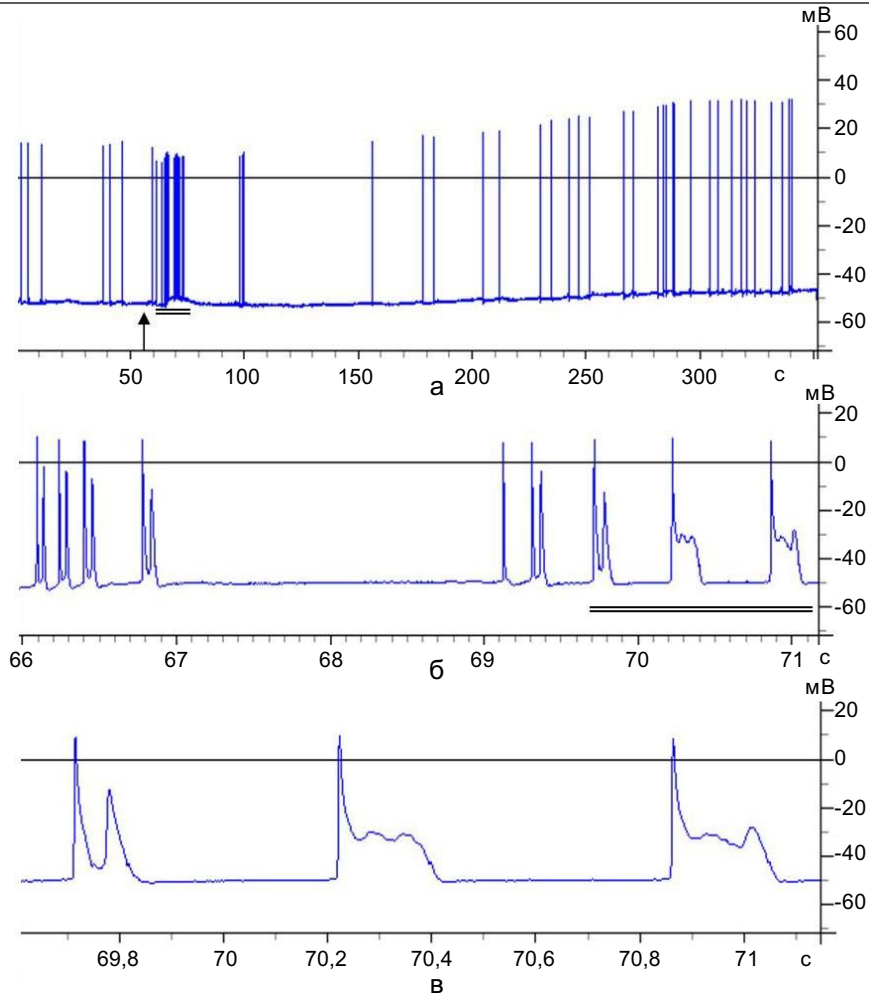


Рис. 2. Вплив 4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-ону в концентрації 10^{-4} моль/л на електричну активність нейрона ППа1: а – повний запис експерименту, б і в – збільшені підкреслені фрагменти а і б відповідно. Стрілкою позначено момент аплікації. Пунктирною лінією на в позначено критичний рівень деполяризації

медіатора (ГАМК), що зумовлює підвищення частоти відкривання в цитоплазматичній мембрані нейронів каналів для вхідних струмів іонів хлору [7]. Можна

вважати, що 4-метил-1,5-БД має нейротропний ефект, який реалізується внаслідок посилення гальмівного впливу ГАМК, результатом чого є пригнічення міжней-

Таблиця 1. Вплив 4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-ону на потенціали дії й швидкість трансмембранних іонних струмів нейронів правого парістального ганглія равлика (n=22)

Концентрація речовини	Амплітуда потенціалу дії, мВ	Час розвитку потенціалу дії, мс	Швидкість іонних струмів, В/с	
			вхідних	вихідних
Фон	80,3±2,3	26,2±3,0	16,3±2,0	5,2±1,1
10^{-4} моль/л	75,8±1,8*	13,2±1,0*	19,6±1,6*	11,6±1,2*
10^{-3} моль/л	62,2±1,4**	13,9±1,6**	13,4±1,2	7,0±1,0*
10^{-2} моль/л	7,6±0,5**	37,3±3,3**	3,0±1,1*	2,0±1,0*

Примітка. Тут і в табл. 2* $P < 0,05$ вірогідність розбіжностей фонових показників від таких при експозиції речовини; ** $P < 0,001$.

ронної передачі й, відповідно, блокада електричної активності нейронів.

Ефекти 3-метил-1,5-БД. Варто вказати, що найбільш ілюстративні ефекти цієї речовини були у неідентифікованих нейронів ВГ (n=27) порівняно з ППаГ (n=23). Типовий приклад дії 3-метил-1,5-БД у вивченому ряду концентрацій представлено на рис. 4, де видно, що застосування концентрації 10^{-4} моль/л призводило до несуттєвого збільшення частоти генерації ПД і їх амплітуди впродовж усього періоду експозиції. При цьому хоча й недостовірно, але все таки зменшувалася тривалість ПД нейронів (див. табл. 2). Після відмивання вихідні значення імпульсної активності нейронів швидко і повністю відновлювалися.

При концентрації 10^{-3} моль/л спостерігалися невелика (на 3–5 мВ) гіперполяризація мембрани нейронів ВГ, тенденція до зменшення амплітуди та скорочення в 1,5–2 рази ($P = 0,001$) часу розвитку їх ПД (див. рис. 4,б). Незважаючи на те, що значення амплітуди змінювалися не вірогідно, швидкість сумарних вхідних іонних струмів збільшувалася майже вдвічі.

Швидкість вхідних іонних струмів також вірогідно збільшилася від $4,0 \pm 0,2$ у вихідному стані до $5,6 \text{ В/с} \pm 0,3 \text{ В/с}$ ($P = 0,03$) при експозиції, однак не так значно як вхідних (див. табл. 2). Ефекти сягали максимальної вираженості через $86,4 \text{ с} \pm 18,7 \text{ с}$ ($P \leq 0,05$) після моменту аплікації. Таким чином, різке зниження тривалості розвитку ПД зумовлено здебільшого підвищенням натрієвої провідності мембрани.

Заміна фізіологічного розчину, який омивав нейрони на тестовий з концентрацією речовини 10^{-2} моль/л уже через 3–10 с призводила до різкого підвищення МП у бік гіперполяризації й припинення генерації спочатку повномірних ПД, а потім і всіх потенціалів (див. рис. 4,в). Після 20–30 хв відмивання імпульсна активність не відновлювалась, однак МП клітини зберігався і його значення були близькі до фонового. Таким чином, 3-метил-1,5-БД пригнічує і навіть вимикає механізм генерації ПД, але істотно не впливає на механізм підтримки МП. Отже, є підстави вважати, що концентрація речовини 10^{-2} моль/л є токсичною для нейронів, а не летальною.

Порівняльний аналіз ефектів 4-метил-

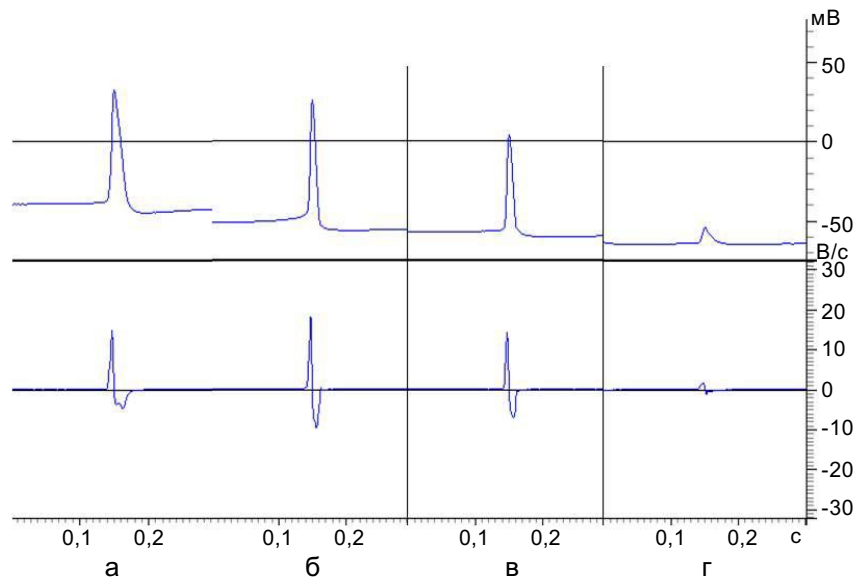


Рис. 3. Вплив 4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-ону на потенціалу дії й сумарну швидкість трансмембранних іонних струмів нейрона ППа1 в концентрації речовини 10^{-4} (б), 10^{-3} (в) і 10^{-2} моль/л (г), а – фоновий потенціал дії

Таблиця 2. Вплив 3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-ону на електричну активність нейронів вісцерального ганглія равлика (n=27)

Концентрація речовини	Амплітуда потенціалу дії, мВ	Час розвитку потенціалу дії, мс	Швидкість іонних струмів, В/с	
			вхідних	вихідних
Фон	54,0±2,3	28,4±1,0	6,4±0,1	4,0±0,2
10 ⁻⁴ моль/л	58,7±2,0*	25,4±1,3	7,6±0,1*	4,3±0,4
10 ⁻³ моль/л	52,3±1,4	18,1±1,0**	12,1±1,1**	5,6±0,3*
10 ⁻² моль/л	16,1±1,8**	31,3±1,2**	3,4±0,1*	2,3±0,2**

1,5-БД і 3-метил-1,5-БД, які мають загальний залишок молекули 1,5-БД, що відрізняються тільки місцем розташування метильної групи показав, що мінімально ефективна концентрація для прояву нейротропного ефекту обох сполук становила 10⁻⁵ моль/л. У концентрації 10⁻⁴ моль/л тестовані сполуки мають активуючий нейротропний ефект, при якому відбувається деполяризаційний зсув МП, збільшення

швидкостей вхідних іонних струмів крізь мембрану нейронів, не порушуючи вихідні іонні струми. При концентраціях 10⁻³ і 10⁻² моль/л ефекти цих речовин були пригнічувальними, хоча відрізнялися за вираженістю. Розходження ефектів, імовірно, визначається як місцем розташування метильної групи, так і наявністю у нейронів різних підтипів рецепторів, які взаємодіють з тестованими похідними. Слід зазначити,

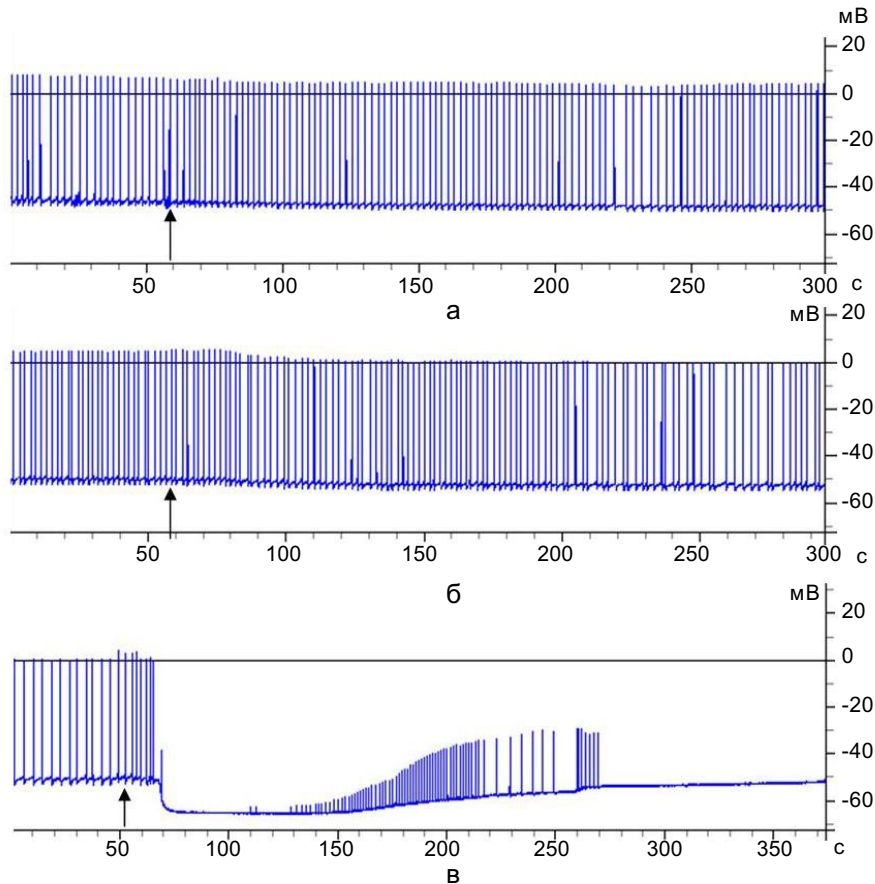


Рис. 4. Вплив 3-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-ону в концентраціях 10⁻⁴ (а), 10⁻³ (б) і 10⁻² моль/л (в) на електричну активність нейрона вісцерального ганглія. Стрілкою позначено момент аплікації

що істотною відмінністю дії тестованих сполук у концентрації 10^{-2} моль/л був прояв токсичності (3-метил-1,5-БД) і летальності (4-метил-1,5-БД). Крім того, відмінності проявлялися й у швидкості зростання ефектів. Так, найбільш реактивним у менших концентраціях був 4-метил-1,5-БД. Його дія залежно від концентрації розвивалася через 20–50 с, а 3-метил-1,5-БД – через 30 (10^{-2} моль/л) – 120 с (10^{-4} моль/л) від моменту аплікації. Відомо [3, 15], що швидкість розвитку ефекту залежить від легкості проникнення діючих речовин через мембрану нейрона. З цього виходить, що 4-метил-1,5-БД має більшу ліпофільність й мембранотропність, ніж 3-метил-1,5-БД. Відомо також [3], що характер реакції, її сила, тривалість і оборотність зумовлені властивостями зв'язку речовини з рецептором, а міцність зв'язку залежить від відстані електростатичної взаємодії двох атомів, характер якої, як правило, складний, що визначається комплементарністю досліджуваної речовини й рецептора, ступенем зближення їх між собою. Очевидно, у концентраціях 10^{-5} , 10^{-4} і 10^{-3} моль/л між тестованими похідними й рецепторами виникають зв'язки, що носять зворотний характер, а при концентрації до 10^{-2} моль/л – необоротне їхнє фізико-хімічне зв'язування. Це призводить до порушення функціонального стану мембрани, оскільки МП зберігається, а ПД відсутні.

Таким чином, отримані результати дають змогу зробити висновок, що в основі нейротропної дії 4-метил-1,5-БД і 3-метил-1,5-БД лежить зміна іонної провідності мембрани соми нейронів, що пов'язано з конформаційними змінами білкової структури насамперед натрієвих каналів, а потім кальцієвих, калієвих і хлорних. Це порушує процеси підтримки МП, генерації ПД і, отже, міжнейронну передачу імпульсів. Відомо [15], що деякі засоби для наркозу можуть збільшити внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} . Це викликає гіперпо-

ляризацію мембрани, підвищення проникності для K^+ і в цілому – зниження збудливості нейронів. Оскільки чимало анксиолітиків (нітразепам, діазепам, феназепам і інші лікарські препарати), які належать до похідних бензодіазепіну, мають виражену снодійну активність [11, 12], то не виключена і така схема реалізації нейротропного ефекту тестованих БД. Можливо, проявляється також пресинаптична дія досліджених похідних, що призводить до зниження вивільнення збудливих медіаторів.

Виявлене нами вірогідне зниження часового ходу ПД при дії обох сполук у концентраціях 10^{-4} і 10^{-3} моль/л дає можливість припустити, що в цих концентраціях їх можливо застосовувати як засоби, що прискорюють де- і реполяризацію мембрани й, отже, рухливість нервових процесів. З огляду на здатність цих сполук пригнічувати фізіологічні механізми активності більшості нейронів можна рекомендувати їх для подальшого вивчення як засобів, які купірують тривогу й інші розлади, пов'язані з гіперактивністю нейронів (наприклад, пароксизмальна епілептична активність). Так, наприклад, отримано дані [16, 17], які свідчать про те, що підвищене пресинаптичне гальмування в спинному мозку хворих зі спастичністю зменшує вивільнення збудливих трансмітерів з первинних аферентних терміналей і тим самим знижує активність рефлекторних реакцій. Зниження м'язового тону є наслідком застосування бензодіазепінових препаратів. Поряд із цим в експериментах на тваринах показано, що основним місцем їх дії є ретикулярна формація мозкового стовбура, що, очевидно, лежить в основі седативного ефекту.

Бензодіазепінові препарати, що використовуються в клінічній практиці, розрізняються за спорідненістю до ГАМК-рецепторів і тривалістю дії [3, 15]. Виходячи з наших результатів імовірно, що 4-метил-1,5-БД і 3-метил-1,5-БД також мають антиспастичну дію. Можна вважати перс-

пективним пошук і створення на основі цих сполук фармакологічно активних структурних аналогів, зокрема з можливою психотропною дією.

И.И. Коренюк, И.В. Епишкин, Т.В. Гамма, Д.Р. Хусаинов

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНА
НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ
НЕЙРОНОВ МОЛЛЮСКА HELIX
ALBESCENS ROSSM**

Используя стандартную методику внутриклеточного отведения потенциалов, исследовано влияние двух новых производных 1,5-бензодиазепин-2-она на электрическую активность нейронов *Helix albescens* Rossm. Установлено, что эти вещества обладают нейротропными свойствами, направленность и выраженность эффектов которых зависит от их химической структуры, применяемой концентрации и, в целом, не зависит от типа нейронов. Исследованы эффекты соединений в диапазоне от 10^{-6} моль/л до 10^{-2} моль/л, на основании которых определены пороговые, оптимальные и токсические концентрации веществ. Установлено, что в основе механизма действия тестируемых производных лежит их прямое влияние на электрогенез нейронов. Анализ суммарных ионных токов показал, что с увеличением концентрации соединений первоначально уменьшаются скорости входящих ионных натриевых и кальциевых, а затем и выходящих калиевых токов. Показано, что эффекты 4-метил-1,5-бензодиазепин-2-она наступают быстрее, чем 3-метил-1,5- бензодиазепин-2-она.

Ключевые слова: производные 1,5-бензодиазепин-2-она, виноградная улитка, нейрон, электрическая активность.

I.I. Koreniuk, I.V. Yepishkin, T.V. Gamma, D.R. Husainov

EFFECT OF DERIVATIVES OF 1,5-BENZODIAZEPINE ON THE ELECTRICAL ACTIVITY OF NEURONS OF THE HELIX ALBESCENS ROSSM

Using a standard technique for intracellular recording of potentials, we investigated the influence of two new derivatives of 1,5-benzodiazepine-2-one on the electrical activity of neurons of the *Helix albescens* Rossm. These substances possess neurotropic properties, the effects were concentration dependent in the concentration range 10^{-6} M – 10^{-2} and did not depend on the type of neurons. We defined the threshold, optimum and toxic concentrations for the compounds investigated. Analysis of the total ion current showed that the compounds reduce the rate of inward Na^{+} - and Ca^{2+} currents and of out-

ward K^{+} -currents.

Key words: derivatives of 1,5-benzodiazepine-2-one, grape snail, neuron, electrical activity.

Tauryiskyi National University, Simferopol

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А.с. № 11642 України, Комп'ютерна програма для реєстрації, обробки і автоматизованого аналізу біоелектричних сигналів / А.А. Замотайлов, I.I. Коренюк. – 2004.
2. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М.: Медицина, 1973. – 334 с.
3. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармако-кинетики. – М.: Литтерра, 2005. – 290 с.
4. Бурчинский С.Г. Проблемы фармакотерапии невротических и соматизированных депрессий: критерии выбора антидепрессанта // Здоров'я України. – 2005. – № 6. – С. 15.
5. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки. – 2004. – № 5–6. – С. 28–32.
6. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности гидазепама и его место среди известных транквилизаторов. – В кн.: Гидазепам. – К., 1992. – С. 63–75.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Эксперим. клин. фармакология. – 2002. – № 5. – С. 4–17.
8. Гамма Т.В., Коренюк I.I. Вплив бензimidазолу і його нових похідних на електричну активність нейронів *Helix albescens* Rossm і поведінку шурів // Фізіол. журн. – 2007. – 53, №5. – С. 53–67.
9. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вісн. фармакології. – 2003. – № 10. – С. 11–17.
10. Кононенко Н.И., Костюченко О.В. Механизмы генерации ритмоводящей активности в идентифицированных нейронах виноградной улитки // Нейрофизиология. – 2001. – 31, №1. – С. 46–54.
11. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия) // Укр. вісн. психоневрології. – 2001. – № 4. – С. 79–82.
12. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В и др. Новый анксиолитик Афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – С. 17–23.
13. Сахаров Д.А. Генеалогия нейронов. – М.: Наука, 1974. – С. 37–70.
14. Соломко З. Ф., Кост А. Н. 1,5-Бензидиазепины // ХГС. – 1975. – №.11. – С. 1443–1463.
15. Харкевич Д. А. Фармакология. 6-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР медицина, 1999. – 661 с.
16. Davidoff R.A. Spinal neurotransmitters and the mode

- of action of antispasticity drugs. –In: The origin and treatment of spasticity / Ed.R.Benecke,M.Emre, R.A. Davidoff. – USA. – 1990. – P.63–91.
17. Gracies J.M., Elovic E., Mc Guire J., Simpson D. Tradicional pharmacological treatments for spasticity. Part 2:general and regional treatments // Muscle and Nerve. – 1997. suppl. 6. – P. 92–120.
18. Greenblatt David J., Jerold S. Harmatz, H. Friedman, Ann Locniskar, and Richard I. Shader A Large-Sample Study of Diazepam Pharmacokinetics // Therap. Drug. Monitoring. –1989. – **11**. – P.652–657.
19. Heine P.R., Weyer G., Breuel H.-P., Muck W., Schmage N., Kuhlman J. Lack of interaction between diazepam and nimodipine during chronic oral administration to healthy elderly subjects // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 1991. – **32**. – P. 605–610

Таврій. нац. ун-т ім. В.І. Вернадського, Сімферополь
E-mail: tgamma@ukr.net

Матеріал надійшов до редакції 16.04.2010