

УДК 612.822.14.046

Черетаев И. В.,
Коренюк И. И.,
Хусаинов Д. Р.,
Катюшина О. В.,
Гамма Т. В.

Влияние ацетилсалицилата цинка на электрическую активность нейронов улитки

Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского,
г. Симферополь

Аннотация. В статье представлены результаты исследований влияния ацетилсалицилата цинка в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ М на электрическую активность нейронов улитки *Helix albescens* Rossm. Показано, что в данных концентрациях это вещество оказывает активационно-модулирующий эффект на параметры электрических потенциалов нейронов висцерального и правого париетального ганглиев. Выяснено, что механизм такого нейротропного действия ацетилсалицилата цинка связан с увеличением проницаемости наружных мембран нейронов для Na^+ и снижением или увеличением в зависимости от концентрации – для K^+ . Полученные данные позволяют рекомендовать ацетилсалицилат цинка к испытанию в качестве средства, стимулирующего нервную систему.

Ключевые слова: ацетилсалицилат цинка, электрическая активность, нейроны улитки.

Введение

Поиск новых нейротропных средств является актуальным направлением в нейронауке [1, 2]. Ранее было показано [4], что ацетилсалициловая кислота оказывает дозозависимое угнетающее действие на электрическую активность нейронов улитки *Helix albescens* Rossm., которые широко используются в модельных нейрофизиологических и нейрофармакологических экспериментах [3, 5]. Поэтому интересно выяснить, будет ли оказывать влияние на электрическую активность нейронов перспективное производное ацетилсалициловой кислоты – ацетилсалицилат цинка (АСЦ), в отношении которого нами было обнаружено, что он обладает антидепрессантными [6, 7], антиноцицептивными [8, 9] и противовоспалительными [10] свойствами в обычных и сверхмалых дозах.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение влияния АСЦ на электрическую активность нейронов улитки *Helix albescens* Rossm.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 145 нейронах правого париетального (ППаГ) и висцерального (ВГ) ганглиев улитки *Helix albescens* Rossm.

Предварительно из тела улитки *Helix albescens* Rossm. извлекали окологлоточное нервное кольцо и фиксировали его вольфрамовыми иглами в экспериментальной камере объемом 1 мл. Наружные соединительнотканые оболочки ганглиев удаляли механическим путём, без применения ферментативной обработки, так как фермент может изменять нативное состояние исследуемых нервных клеток [11]. Комплекс ганглиев моллюска постоянно омывался протоком раствора Рингера для холоднокровных следующего состава (в миллимолях на 1 литр): NaCl – 100, KCl – 4, CaCl_2 – 10, MgCl_2 – 4, трис- HCl – 10 (pH 7,5) [3, 5].

Регистрацию электрических потенциалов нейронов и измерение их параметров проводили при температуре 18-21°C методом внутриклеточного отведения [3, 5]. Применяли заполненные 2.5 М раствором KCl стеклянные микроэлектроды с сопротивлением 10–30 МОм. Биопотенциалы усиливали с помощью установки УФУ-БКН (полоса пропускания 0-10 кГц) и через аналого-цифровой преобразователь передавали на компьютер IBM PC. Запись потенциалов исследуемых нейронов и расчёт их характеристик выполняли с помощью компьютерной программы «Action Potential» [12] по схеме: фон (1 мин.), 5 мин. экспозиции раствора ацетилсалицилата цинка в одной из тестируемых концентраций ($5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ М), отмывание раствором Рингера (20-30 мин.).

Перед аппликацией АСЦ перекрывали проток раствора Рингера для холоднокровных.

Затем с помощью метода фиксации концентрации, который позволял за 20–50 мс сменить окружающий нейроны раствор на заданный экспериментатором, во внеклеточную среду однократно апплицировали АСЦ, предварительно растворённый до необходимой концентрации раствором Рингера для холоднокровных (состав указан выше). АСЦ был синтезирован на кафедре общей химии Таврического национального университета имени В.И. Вернадского (химическая чистота тестируемого вещества по данным элементного анализа составляла не менее 95 %). Следует отметить, что АСЦ является устойчивым комплексным соединением, константа диссоциации этой соли очень мала, и это позволяет исключить взаимодействие ионов Zn^{2+} с мембранными каналами и компонентами растворов в условиях эксперимента [13].

Аналізу подвергали следующие показатели электрических потенциалов нейронов: частота генерации импульсов (ЧГИ), длительность потенциала действия (ПД), суммарные входящих и выходящие трансмембранные ионные токи (оценивались по первым производным ПД), мембранный потенциал (МП). Для оценки достоверности результатов использовали критерий Вилкоксона [14]. Статистически значимыми считались различия фона и эксперимента при $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

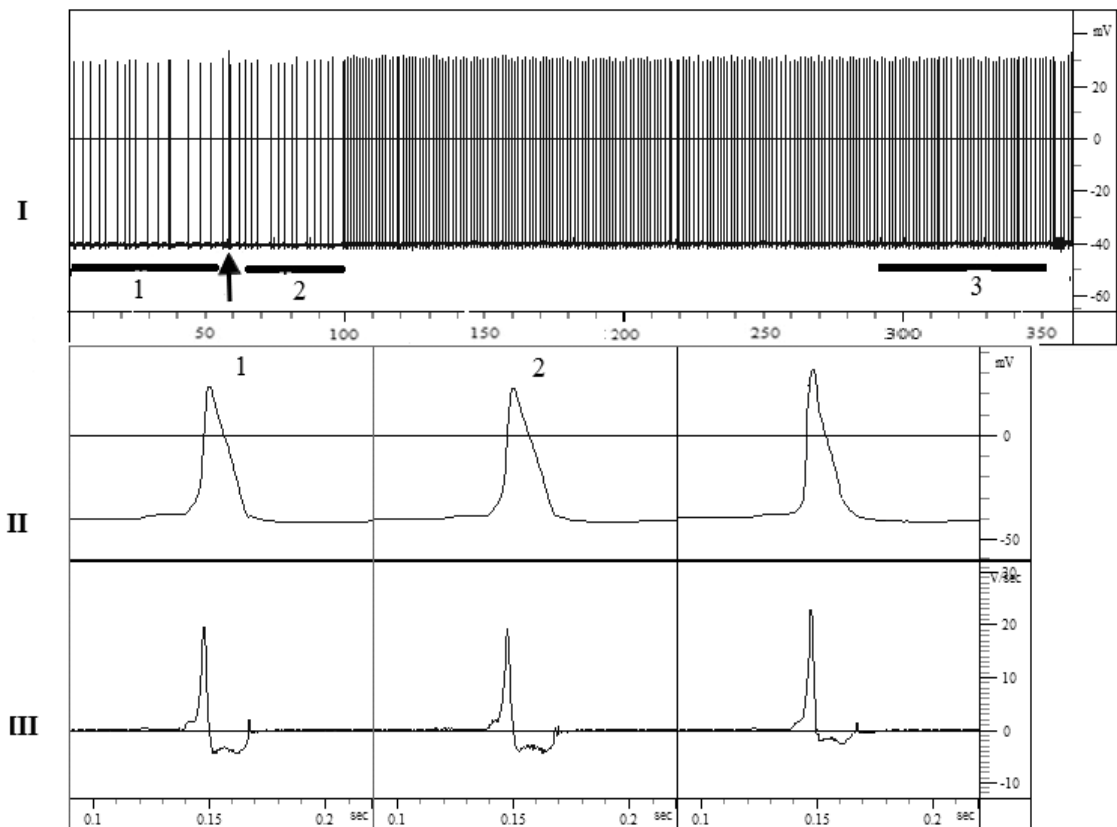
$5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ М растворы АСЦ при приложении к наружной мембране неидентифицированных нейронов ВГ, ППАГ и идентифицированных ППА1 и ППА2 оказывали активирующее влияние на показатели электрических потенциалов. В реакции всех исследованных нейронов на приложение АСЦ в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ М можно выделить несколько фаз (пример на рис. 1): ЛП длительностью 40-60 с, в течение которого существенных изменений электрической активности нейронов не наблюдалось; последующие 2-3 мин., характеризующиеся возрастанием ЧГИ; фаза максимальной выраженности эффекта АСЦ, которая проявлялась на 4-5 мин. экспозиции. При отмывании нейронов от этой соли в исследуемых концентрациях параметры электрических потенциалов восстанавливались в течение 7-15 мин.

Выраженность эффектов $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ М растворов АСЦ существенно варьировала у различных клеток (табл. 1). При этом у всех изученных нейронов достоверно увеличивалась ЧГИ и наблюдались сдвиги МП в сторону деполяризации достоверные у одних клеток и на уровне тенденции – у других. В концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М АСЦ уменьшал продолжительность ПД неидентифицированных клеток ППАГ и увеличивал – идентифицированных нейронов ППА1 и ППА2, а в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М – достоверно уменьшал этот показатель у большинства типов исследованных нейронов.

Анализ первых производных ПД показал, что на 5 мин экспозиции АСЦ в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М по сравнению с фоном у всех исследованных типов нейронов достоверно увеличивались максимумы скорости нарастания суммарных входящих трансмембранных ионных токов (табл. 2), а достоверное снижение максимумов скорости нарастания суммарных выходящих трансмембранных ионных токов наблюдалось у нейронов ППА2 и на уровне тенденции у клеток остальных типов (табл. 2). Обнаруженные изменения скоростей нарастания входящих и выходящих трансмембранных ионных токов при экспозиции данной концентрации АСЦ указывают на то, что это вещество увеличивало в ней проницаемость мембраны нейронов для Na^+ (возрастание скоростей входящих токов) и снижало – для K^+ (уменьшение скоростей выходящих токов).

В высшей на порядок концентрации ($5 \cdot 10^{-4}$ М) АСЦ на 5 мин экспозиции достоверно увеличивал у исследованных нейронов различных типов по сравнению с фоном максимумы нарастания скоростей, как суммарных входящих, так и выходящих трансмембранных ионных токов (табл. 2). Это свидетельствует о том, что в данной концентрации тестируемая соль увеличивала проницаемость мембраны нейронов как для Na^+ , так и для K^+ .

Следует обратить внимание на тот факт, что у различных нейронов проявлялась некоторая селективность изменений их электрических потенциалов при воздействии АСЦ в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ М. Так, эффекты меньшей концентрации АСЦ ($5 \cdot 10^{-5}$ М) существенно превышали эффекты этого вещества в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М на ЧГИ и скорость нарастания суммарных входящих трансмембранных ионных токов у 45 % неидентифицированных нейронов ППАГ.



Примечание: горизонтальной чертой отмечены периоды усреднения потенциалов действия нейронов и их первых производных. Цифрой 1 обозначено усреднение потенциалов и их производных в фоне, 2 – на первой мин. экспозиции вещества, 3 – на пятой мин. I – нейрограмма электрической активности нейрона, стрелкой отмечен момент аппликации тестируемого вещества. II – усреднённые потенциалы действия, III – усреднённые первые производные потенциалов действия, отражающие максимумы нарастания суммарных входящих (отклонения вверх от нуля) и выходящих (отклонения вниз от нуля) трансмембранных ионных токов.

Рис. 1. Влияние ацетилсалицилата цинка в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М на электрические потенциалы неидентифицированного нейрона правого париетального ганглия

Эти результаты могут указывать на то, что у таких нейронов высокие концентрации АСЦ приводили к насыщению чувствительных к ним мембранных рецепторов и снижению их сродства к тестируемой соли. Иными словами, регуляция связывания таких рецепторов с АСЦ осуществляется по принципу обратной связи. У других нейронов ППАГ и ВГ эффекты АСЦ в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М на ЧГИ и скорость нарастания входящих и выходящих трансмембранных ионных токов, наоборот, превышали эффекты этой соли в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М.

Сравнение кривых первых производных ПД нейронов в фоне и на 5 мин. экспозиции АСЦ показало, что возрастание максимумов скорости нарастания входящих трансмембранных ионных токов в случае применения тестируемой соли в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М было несколько выше, чем в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М (табл. 2). Это указывает на то, что при воздействии на нейроны $5 \cdot 10^{-5}$ М раствора АСЦ проницаемость их мембраны для Na^+ и, возможно, Ca^{2+} была выше, чем при его приложении в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М.

Учитывая известную способность салицилатов повышать уровень циклических нуклеотидов – циклических аденозин- и гуанозинмонофосфата (цАМФ и цГМФ) [15, 16], которые могут модулировать функционирование Na^+ и Cl^- каналов соответственно [17-19] и опосредуют активирующие нейротропные эффекты близких по структуре к тестируемой соли соединений – салицилатов кобальта и цинка [3, 20, 21], мы предполагаем такую же их роль и в эффектах АСЦ.

Таблица 1

Показатели электрических потенциалов нейронов в фоне и на 5 мин экспозиции $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ М растворов ацетилсалицилата цинка

Тип нейронов, их количество	Тестируемый раствор и его концентрация, моль/л	ЧГИ, Гц	Амплитуда ПД, мВ	Длительность ПД, мс	МП, мВ
нн ВГ (n=14)	фон	1,1±0,20	51,9±2,51	10,2±0,70	-42,4±2,45
	АСЦ $5 \cdot 10^{-5}$	2,9±0,41**	54,7±2,2	11,9±0,60	-38,4±2,09
нн ППаГ (n=12)	фон	1,0±0,37	57,2±2,54	59,6±0,80	-45,8±3,09
	АСЦ $5 \cdot 10^{-5}$	1,9±0,34*	58,2±2,57	41,0±1,20**	-47,0±2,52
ППа1 (n=11)	фон	1,8±0,34	85,3±1,51	11,3±0,60	-63,7±2,73
	АСЦ $5 \cdot 10^{-5}$	3,8±0,40**	84,6±1,77	24,7±0,94**	-60,1±2,11
ППа2 (n=10)	фон	0,5±0,10	90,5±1,65	12,2±0,42	-61,3±1,27
	АСЦ $5 \cdot 10^{-5}$	0,8±0,16*	89,6±1,93	15,7±0,47**	-55,9±1,42**
нн ВГ (n=11)	фон	0,6±0,25	63,9±3,25	39,5±0,90	-40,1±3,14
	АСЦ $5 \cdot 10^{-4}$	1,1±0,21*	56,1±2,72	25,7±0,83**	-37,9±2,96
нн ППаГ (n=12)	фон	0,9±0,15	68,2±2,21	21,9±1,94	-45,6±2,18
	АСЦ $5 \cdot 10^{-4}$	1,5±0,18**	75,4±2,50*	13,5±1,72**	-41,8±2,66
ППа1 (n=11)	фон	0,45±0,10	91,4±1,33	27,9±0,73	-67,8±1,91
	АСЦ $5 \cdot 10^{-4}$	0,53±0,12	104,9±1,85**	24,0±1,04*	-59,1±1,85**
ППа2 (n=10)	фон	1,4±0,21	67,5±2,81	27,0±2,82	-68,5±2,09
	АСЦ $5 \cdot 10^{-4}$	2,3±0,25**	80,3±2,17**	19,0±2,53*	-61,7±2,15**
нн ВГ (n=10)	фон	2,5±0,51	65,3±1,9	11,7±3,27	-65,4±1,59
	АСЦ $5 \cdot 10^{-3}$	3,8±0,58**	38,4±2,2**	24,7±3,42**	-46,1±1,62**
нн ППаГ (n=10)	фон	1,8±0,66	71,2±1,48	9,2±3,35	-61,9±1,83
	АСЦ $5 \cdot 10^{-3}$	3,4±0,78**	49,7±1,22**	20,9±3,42**	-43,1±1,94**
ППа1 (n=10)	фон	1,8±0,39	93,7±1,12	25,4±1,89	-45,0±2,19**
	АСЦ $5 \cdot 10^{-3}$	2,4±0,40**	44,9±1,54**	16,6±1,78**	-22,2±2,33**
ППа2 (n=10)	фон	2,5±0,51	83,3 ± 2,07	17,0±1,38	-41,2±3,45
	АСЦ $5 \cdot 10^{-3}$	4,3±0,57**	74,2±1,78**	8,5±1,44**	25,1±3,89**

Примечание: в фоне ганглии улитки омывались раствором Рингера для холоднокровных. Сокращения: нн – неидентифицированный нейрон, ППаГ – правый париетальный ганглий, ВГ – висцеральный ганглий, АСЦ – ацетилсалицилат цинка, ЧГИ – частота генерации импульсов, ПД – потенциалы действия, МП – мембранный потенциал.

Для рецепторов, чувствительных к цАМФ и цГМФ, как раз и свойственно снижение сродства к агонистам при чрезмерном повышении их концентрации [22]. Однако при сопоставлении уровня МП исследованных нейронов в фоне и при экспозиции $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ М растворов АСЦ не выявлено его существенных изменений. Следовательно, подтверждения существенного участия Ca^{2+} токов, а значит, и цГМФ в механизме изменений параметров электрических потенциалов нейронов этими солями не получено. Можно полагать, что обсуждаемый феномен неодинаковой выраженности нейротропных эффектов АСЦ связан со специфическими особенностями рецепторов мембран различных нейронов.

Воздействие АСЦ в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$ М и $5 \cdot 10^{-4}$ М растворов оказывало на электрическую активность некоторых нейронов улитки модулирующее влияние: происходила дестабилизация МП, а паттерн генерации ПД становился пачечным: под влиянием АСЦ мономодальный ритм генерации импульсов заменялся пачечным у 35 % нейронов ВГ, 25 % нейронов ППа1, 15 % нейронов ППа2 и 40 % неидентифицированных нейронов ППаГ. Таким образом, переход от мономодального ритма активности к пачечному был более выраженным у неидентифицированных нейронов ППаГ, чем ВГ.

Таблица 2

Максимумы скоростей нарастания трансмембранных ионных токов нейронов улитки в фоне и на 5 минуте экспозиции $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ М растворов ацетилсалицилата цинка

Тип нейронов	Тестируемый раствор и его концентрация, моль/л	Скорость нарастания ионных токов, В/с	
		входящих	выходящих
нн ВГ (n=14)	фон	13,7±1,2	9,4±0,8
	АСЦ $5 \cdot 10^{-5}$	16,4±1,3	9,8±0,9
нн ППаГ (n=12)	фон	11,1±2,8	6,6±0,8
	АСЦ $5 \cdot 10^{-5}$	19,4±2,1 *	5,3±0,7
ППа 1 (n=11)	фон	15,8±3,3	8,3±1,1
	АСЦ $5 \cdot 10^{-5}$	26,6±3,0 **	6,4±1,1
ППа 2 (n=10)	фон	23,5±3,1	9,6±0,9
	АСЦ $5 \cdot 10^{-5}$	25,8±3,6 **	7,8±0,6 *
нн ВГ (n=11)	фон	12,4±1,2	6,3±1,4
	АСЦ $5 \cdot 10^{-4}$	17,1±1,3 **	9,5±1,7 *
нн ППаГ (n=12)	фон	19,7±2,5	11,0±1,3
	АСЦ $5 \cdot 10^{-4}$	24,8±2,9 *	14,1±1,6*
ППа 1 (n=11)	фон	20,6±2,2	12,9±1,2
	АСЦ $5 \cdot 10^{-4}$	29,0±3,1 *	17,8±1,7*
ППа 2 (n=10)	фон	15,6±2,4	7,9±0,8
	АСЦ $5 \cdot 10^{-4}$	21,2±2,0 *	10,3±1,2 *
нн ВГ (n=10)	фон	7,5±0,8	3,9±0,7
	АСЦ $5 \cdot 10^{-3}$	5,9±0,6 **	5,8±0,6 *
нн ППаГ (n=10)	фон	9,1±0,6	4,0±0,5
	АСЦ $5 \cdot 10^{-3}$	7,3±0,5 **	6,2±0,9 *
ППа 1 (n=10)	фон	11,8±0,9	5,4±0,5
	АСЦ $5 \cdot 10^{-3}$	8,2±1,0 **	7,0±0,6 *
ППа 2 (n=10)	фон	10,7±1,1	4,5±0,7
	АСЦ $5 \cdot 10^{-3}$	7,9±0,8 *	6,1±0,8 *

Примечание: в фоне ганглии улитки омывались раствором Рингера для холоднокровных. Сокращения: нн – неидентифицированный нейрон, ППаГ – правый париетальный ганглий, ВГ – висцеральный ганглий, АСЦ – ацетилсалицилат цинка.

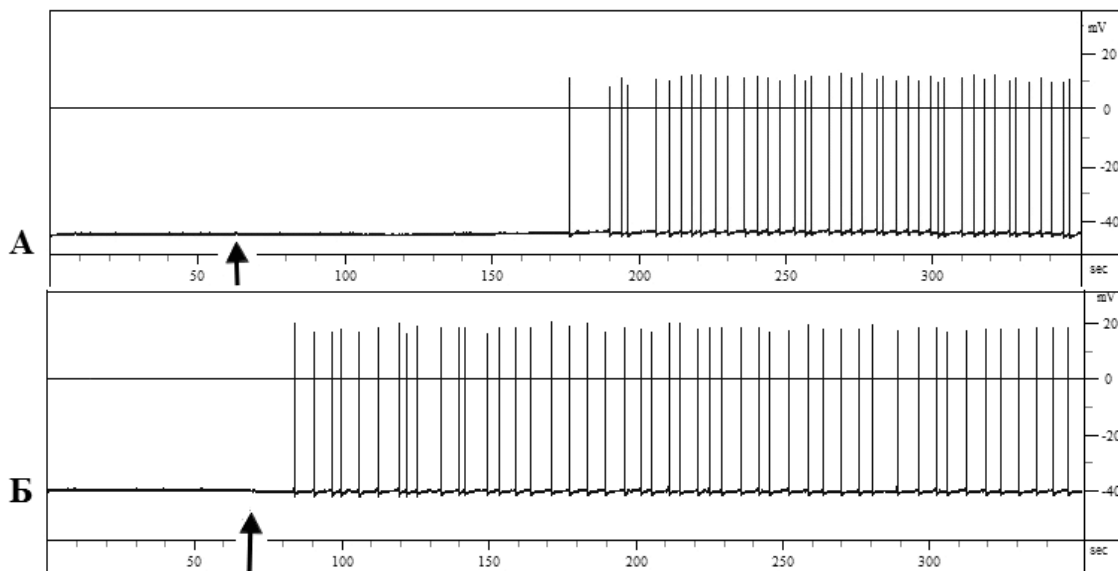
В случае изначального наличия у нейронов в фоне колебаний МП и пачечной активности, экспозиция растворов АСЦ независимо от типа изучаемого нейрона приводила к усилению периодичности медленных колебаний МП, увеличению амплитуды и числа ПД в пачке.

Поскольку возникновение пачечного ритма импульсной активности под действием АСЦ у тех нейронов, которые не обладали ей в фоне, определялось инициацией и/или усилением колебаний МП, можно считать, что тестируемая соль запускала механизмы, вызывающие дестабилизацию МП.

Особого внимания заслуживает тот факт (рис. 2), что АСЦ в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М инициировал генерацию импульсной активности у фоновонеактивных нейронов ВГ (n=6) и ППаГ (n=8).

С увеличением концентрации АСЦ до $5 \cdot 10^{-3}$ М его эффекты на импульсную активность нейронов усиливались, что сопровождалось уменьшением амплитуды ПД и увеличением их длительности. Развитие реакции всех исследованных нейронов на экспозицию $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора АСЦ происходило в две фазы: в течение 20-60 с после момента аппликации по сравнению с фоном увеличивалась ЧГИ, амплитуда ПД и уменьшалась продолжительность ПД, МП смещался в сторону деполяризации; в последующий период экспозиции наблюдалось некоторое снижение ЧГИ по сравнению с начальной фазой,

уменьшение амплитуды ПД и увеличение его длительности по сравнению с фоном вплоть до начала отмывания. Данный эффект сохранялся на протяжении всего времени экспозиции вещества, и в течение 30 мин. отмывания нейронов от АСЦ в этой концентрации параметры электрических потенциалов нейронов полностью не восстанавливались. Это, а также уменьшение под влиянием данной концентрации тестируемой соли амплитуды ПД и увеличение их длительности, на наш взгляд является свидетельством проявления слабо выраженных токсических эффектов тестируемого вещества.



Примечание: момент аппликации вещества отмечен стрелкой

Рис. 2. Активация фоновонеактивных нейронов висцерального (А) и правого париетального (Б) ганглиев $5 \cdot 10^{-4}$ М раствором ацетилсалицилата цинка

Рассмотрим эффекты этой концентрации более подробно. Из табл. 1 видно, что реакции нейронов на присутствие $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора АСЦ была следующей: по сравнению с фоном у неидентифицированных клеток ВГ и ППаГ увеличивалась ЧГИ ($p \leq 0,01$) в 1,5–2 раза и длительность ПД на $13,0 \pm 3,42$ и $11,7 \pm 2,56$ мс, амплитуда ПД снижалась на $25,9 \pm 1,7$ и $21,5 \pm 1,22$ мВ ($p \leq 0,01$), МП уменьшался на $19,3 \pm 1,62$ и $18,8 \pm 1,94$ мВ ($p \leq 0,01$) соответственно. При отмывании только у некоторых нейронов наблюдалось практически полное восстановление уровня МП и амплитуды ПД, а временные характеристики ПД (ЧГИ, продолжительность ПД) вообще не возвращались к исходному уровню.

Экспозиция данной концентрации АСЦ также сопровождалась возрастанием ЧГИ в 1,5–1,7 раз ($p \leq 0,01$) у нейронов ППа1 и ППа2, уменьшением ($p \leq 0,01$) амплитуды ПД на $48,8 \pm 1,54$ и $8,5 \pm 1,78$ мВ, длительности ПД на $9,1 \pm 1,8$ и $9,2 \pm 1,44$ мс соответственно. Это происходило на фоне деполяризации мембраны нейронов (ППа1 – на $22,8 \pm 2,33$ мВ, ППа2 – $16,1 \pm 3,89$ мВ). Кроме того, под влиянием $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора АСЦ 40 % нейронов ВГ мономодальный ритм генерации импульсов заменялся пачечным. Аналогичные изменения наблюдались и у нейронов ППаГ: при экспозиции АСЦ смена мономодального ритма пачечным отмечалась у 10 % неидентифицированных клеток ППаГ, 40 % нейронов ППа1 и 20 % – ППа2.

В отношении механизма наблюдаемых изменений электрических потенциалов нейронов под влиянием АСЦ можно предположить, что он обусловлен как непосредственным воздействием этой соли на ионотропные рецепторы мембраны, так и эффектами, проявляющимися в результате снижения содержания простагландинов благодаря ингибированию тестируемым веществом фермента циклооксигеназы [16, 23–25]. Например, активационно-модулирующие нейротропные эффекты АСЦ могут быть связаны со снижением уровня простагландина $F_{2\alpha}$, что по данным [26] может приводить к уменьшению содержания цГМФ и стимулировать электрогенез нейронов.

Анализ усреднённых первых производных ПД исследованных нейронов ВГ и ППаГ в

фоне и на 5 мин экспозиции $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора АСЦ показал (табл. 2), что эта соль достоверно снижала максимумы скорости нарастания входящих трансмембранных ионных токов и увеличивала – выходящих. Поэтому можно полагать, что тестируемая соль в этой концентрации уменьшала проницаемость мембраны для Na^+ и увеличивала – для K^+ . Это, по-видимому, и явилось причиной снижения амплитуды ПД. Эффект возрастания ЧГИ по-нашему мнению связан именно с увеличением кинетики выходящих K^+ токов.

Таким образом, нами выяснено, что АСЦ в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ М активизирует электрическую активность нейронов улитки. Эти изменения связаны с увеличением проницаемости наружных мембран нейронов для Na^+ и снижением или увеличением в зависимости от концентрации – для K^+ . В целом активационно-модулирующие эффекты АСЦ сходны с таковыми эффектами, обнаруженными ранее у близких по структуре соединений – салицилатов кобальта и цинка [3, 20, 21], но противоположны угнетающему эффекту аспирина [4]. Полученные данные позволяют рекомендовать АСЦ к испытанию в качестве средства, стимулирующего нервную систему.

Выводы

1. Ацетилсалицилат цинка в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ М обладает активационно-модулирующим эффектом на электрическую активность нейронов улитки. Его механизм обусловлен увеличением проницаемости наружных мембран нейронов для Na^+ и снижением или увеличением в зависимости от концентрации – для K^+ .
2. Ацетилсалицилат цинка рекомендуется к дальнейшему испытанию в качестве средства, стимулирующего нервную систему.

Литература

1. Сергеев П. В. Рецепторы физиологически активных веществ / Сергеев П. В., Шимановский Н.Л., Петров В. Н. – Волгоград, Семь ветров, 1999. – 640 с.
2. Вислобоков А. И. Фармакологическая модуляция ионных каналов мембраны нейронов / Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Мельников К.Н. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2006. – 288 с.
3. Нейротропные эффекты химических соединений различных классов и возможные механизмы их действия / [И. И. Коренюк, Т. В. Гамма, Д. Р. Хусаинов и др.] – Симферополь : ДИАИПИ, 2012. – 182 с.
4. Влияние ацетилсалициловой кислоты на электрическую активность нейронов улитки / И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов, Т. В. Гамма и др. // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье* – 2012. – Т. 15. – С. 310.
5. Кононенко Н. И. Механизмы генерации ритмоводящей активности в идентифицированных нейронах виноградной улитки / Н. И. Кононенко, О. В. Костюченко // *Нейрофизиология / Neurophysiology* – 2001. – Т. 33, № 1. – С. 46-54.
6. Влияние ацетилсалициловой кислоты, ацетилсалицилатов кобальта и цинка на поведенческие реакции крыс / Т. В. Яковчук, О. В. Катюшина, Д. Р. Хусаинов [и др.] // *Учёные записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского, серия «Биология, химия».* – 2010. – Т. 23, № 2. – С. 193-199.
7. Psychotropic effects of aspirin, acetylsalicylate cobalt and acetylsalicylate zinc at various doses / Т. V. Yakovchuk, O. V. Katiushyna, I. I. Koreniuk [et al.] // *Health*. – 2012. – Vol.4, №11. – P. 1041-1045.
8. Аналгетические свойства сверхмалых доз ацетилсалициловой кислоты и её солей / О. В. Катюшина, Д. Р. Хусаинов, Т. В. Гамма [и др.] // *Актуальные вопросы биологической физики и химии: VII научно-техн. конф., 26-30 апреля 2011 г.: тезисы докл.* – Севастополь, 2011. – С. 247-249.
9. Влияние сверхмалых доз аспирина, ацетилсалицилатов кобальта и цинка на болевую чувствительность крыс / О. В. Катюшина, Т. В. Яковчук, И. И. Коренюк [и др.] // *Успехи современного естествознания.* – 2012. – С. № 9. – С. 28-31.
10. Противовоспалительная активность солей салициловой и ацетилсалициловой кислот / Т. В. Яковчук, О. В. Катюшина, Д. Р. Хусаинов [и др.] // *Учёные записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского, серия «Биология, химия».* – 2011. – Т. 24, № 2. – С. 332-338.
11. Магура И.С. Проблемы электрической возбудимости нейрональной мембраны / Магура И.С. –

- К. : Наук. думка, 1981. – 208 с.
12. А.с. № 1164229 Україна. Комп'ютерна програма для реєстрації, обробки і автоматизованого аналізу біоелектричних сигналів / А.А. Замотайлов, І.І. Коренюк (Україна) № 1164229; опубл. 29.11.2004 р.
 13. Jabalpurwala K.E. Metal ligand stability constants of some ortho-substituted phenols / K.E. Jabalpurwala, K.A. Venkatachalam, M.B. Kabadī // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1964. – Vol. 26, № 6. – P. 1027-1043.
 14. Лакин Г. Ф. Биометрия / Лакин Г. Ф. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
 15. Дейл М. М. Руководство по иммунофармакологии / М. М. Дейл, Дж. К. Формен / М. : Медицина, 1998. – 332 с.
 16. Машковский М. Д. Ацетилсалициловая кислота в ряду современных лекарственных средств / М. Д. Машковский // Хим.-фарм. журн. – 1994. – Т. 28, № 2. – С. 4-8.
 17. Bender A. T. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use / A. T. Bender, J. A. Beavo // Pharmacol. Rev. – 2006. – V. 58, № 3. – P. 488-520.
 18. Chesnoy-Marchais D. S. Characterization of chloride conductance activated by hyperpolarization in Aplysia neurones / D. S. Chesnoy-Marchais // J. Physiol. – 1983. – V. 342. – P. 277–308.
 19. Dousa T. P. Cyclic-3',5'-nucleotide phosphodiesterase isozymes in cell biology and pathophysiology of the kidney / T. P. Dousa // Kidney International. – 1999. – V. 55, № 1. – P. 29-62.
 20. Коренюк І. І. Влияние салициловой кислоты и её солей на электрическую активность нейронов виноградной улитки / І. І. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, В. Ф. Шульгин // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2005. – Т. 37, № 2. – С. 142-150.
 21. Коренюк І. І. Салицилаты кобальта и цинка как функциональные аналоги иницирующего фактора в нервной системе моллюска / І. І. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, В. Ф. Шульгин // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2006. – Т. 38, № 1. – С. 11-18.
 22. Зинченко В. П. Внутриклеточная сигнализация / В. П. Зинченко, Л. П. Долгачёва – Пушино: Аналитическая микроскопия, 2003. – 84 с.
 23. Коваленко В. Н. Компендиум – 2005 – лекарственные препараты / В. Н. Коваленко, А. П. Виктор. – К.: МОРИОН, 2005. – 1920 с.
 24. Машковский М. Д. Лекарства XX века / М. Д. Машковский. – М. : Изд-во Новая Волна, 1998. – 320 с.
 25. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – М. : Изд-во Новая Волна, 2002. – Т. 1: Лекарственные средства. – 2002. – 540 с.
 26. Никитин В. П. Простагландины и функциональная специфичность нейронов виноградной улитки / В. П. Никитин, В. В. Шерстнёв // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 1981. – Т. 13, № 6. – С. 580-588.

Анотація. І. В. Черетаєв, І. І. Коренюк, Д. Р. Хусаїнов, О. В. Катюшина, Т. В. Гамма **Вплив ацетилсаліцилату цинку на електричну активність нейронів равлика.** У статті представлені результати досліджень впливу ацетилсаліцилату цинку в концентраціях $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ і $5 \cdot 10^{-3}$ М на електричну активність нейронів равлика *Helix albescens* Rossm. Показано, що в даних концентраціях ця речовина робить активаційно-модулюючий ефект на параметри електричних потенціалів нейронів вісцерального і правого паріетального гангліїв. З'ясовано, що механізм такої нейротропної дії ацетилсаліцилату цинку пов'язаний зі збільшенням проникності зовнішніх мембран нейронів для Na^+ і зниженням або збільшенням в залежності від концентрації - для K^+ . Отримані дані дозволяють рекомендувати ацетилсаліцилат цинку до випробування в якості засобу, стимулюючого нервову систему.

Ключевые слова: ацетилсаліцилат цинку, електрична активність, нейрони равлика

Abstract. I. V. Cheretaev, I. I. Koreniuk, D. R. Khusainov, O. V. Katiushina, T. V. Gamma **Influence of acetylsalicylate zinc on electric activity of snail's neurons.** The article presents results of research of the influence of zinc acetylsalicylate in concentrations $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ and $5 \cdot 10^{-3}$ M on the electrical activity of snail's neurons *Helix albescens* Rossm. It was shown that in these concentrations this substance had activation-modulating effect on the parameters of electric potentials of neurons right parietal and visceral ganglia. It was found that the mechanism of such neurotropic acetylsalicylate zinc is associated with increased permeability of the outer membrane of neurons for Na^+ and a decrease or increase in the concentration-dependent - for K^+ . These data were allowed us to recommend zinc acetylsalicylate for testing as a means of stimulating the nervous system.

Keywords: acetylsalicylate zinc, electric activity, neurons of snail

Поступила в редакцію 07.03.2013