

УДК 612.014.46:615.214:547.859

ВЛИЯНИЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ ВИАГРЫ И СОЛОДКИ И ИХ МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ МОЛЛЮСКА *HELIX ALBESCENS*

Колотилова О. И., Чертаев И. В., Коренюк И. И.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: oxy1978@mail.ru*

С помощью внутриклеточного отведения исследовано влияние изолированных растворов виагры и солодки и их совместного молекулярного комплекса в концентрации 10^{-3} М на электрическую активность неидентифицированных нейронов висцерального ганглия моллюска *Helix albescens Rossm.* Продемонстрированы отчетливые нейротропные эффекты. Сделан вывод, что тестируемые вещества в зависимости от структуры молекулы и используемой концентрации могут как активировать, так и угнетать функциональное состояние нейронов.

Ключевые слова: солодка (глицеризиновая кислота), виагра (силденафил), молекулярный комплекс (солодка и виагра), нейротропные эффекты.

ВВЕДЕНИЕ

Резкое снижение адаптационных возможностей и функциональных резервов – реальность современного состояния организма человека. В современной спортивной практике при постоянно возрастающих объемах и интенсивности тренировочных и соревновательных нагрузок остро стоит проблема поиска мягко действующих природных адаптогенов, способных повысить физические возможности организма и обеспечить адекватный уровень психоэмоциональной активности благодаря изысканию фармакологических препаратов, повышающих адаптационные свойства нейронов и функционального состояния организма в целом. Нам представляется, что это возможно с применением фармакологических корректоров, например препаратов солодки, виагры и особенно их молекулярного комплекса, поскольку известно, что эти препараты при изолированной экспозиции на нейроны в зависимости от применяемой концентрации имеют активирующие или угнетающие нейротропные эффекты [1–3]. Так, например, в отношении препарата солодки (глицеризиновая кислота) известен широкий спектр фармакологически важных для организма человека эффектов (антиаллергические, антисептические, ранозаживляющие, тонизирующие и др.) [4].

В частности, ранее нами установлено, что раствор индивидуального цитрата силденафила приводит к выраженным нейротропным эффектам [2], а в высоких концентрациях проявляется его нейротоксическое и даже летальное действие. При системном введении он оказывает благоприятное действие на эректильную

функцию за счет способности селективно ингибировать фосфодиэстеразу 5-го типа [5]. Однако в концентрации 10^{-2} М этот раствор оказывает токсическое необратимое нейротропное действие [1].

Цель настоящего исследования заключалась в определении направленности и выраженности нейротропных эффектов препаратов солодки, виагры и их молекулярного комплекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффекты экспозиции виагры в чистом виде исследованы на 21-ом; солодки на 20-ти, и молекулярного комплекса (солодка+виагра) на 20-ти неидентифицированных нейронах висцерального ганглия моллюска *Helix albescens Rossm.* в концентрации 10^{-3} М при непосредственном контакте тестируемых растворов с наружной поверхностью мембран нервных клеток.

Эксперименты выполняли по общепринятой методике внутриклеточного отведения биопотенциалов [6]. Процедура исследования активности каждого нейрона проводилась по схеме: фон – 1–1,5 мин., экспозиция вещества в концентрации 10^{-3} М – 5–6 мин. и 20 мин. отмывания. Параметры потенциалов усреднялись за каждый период записи. Полученные данные обрабатывали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Данные представлены как средние значения \pm ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изолированном воздействии виагры в концентрации 10^{-3} М (рисунок 1А) на фоне незначительной гиперполяризации мембраны нейронов первоначально увеличивалась частота следования потенциалов действия (ПД), а также происходило существенное уменьшение амплитуды. После 4 минуты экспозиции виагры происходило снижение частоты следования ПД. В целом, можно сказать, что функциональное состояние нейронов при изолированном воздействии виагры ухудшалось. В среднем по группе ($n = 21$) при воздействии виагры в указанной концентрации амплитуда ПД была ниже исходного уровня на 16 % (рисунок 2). Анализ первой производной (рисунок 1А, 2) позволил выявить, что скорости развития суммарных входящих и выходящих трансмембранных ионных токов по сравнению с фоновыми значениями снижались (в среднем до $78,7 \pm 10,1$ и $73,6 \pm 9,7$ % соответственно; $p \leq 0,05$), то есть наблюдалось угнетение как натриевых, так и калиевых ионных токов мембраны.

При аппликации изолированного раствора солодки в концентрации 10^{-3} М непосредственно на мембрану нейрона происходило несущественное снижение амплитуды ПД, а примерно с 4-й минуты экспозиции наблюдалось урежение частоты следования ПД, а также отмечено возрастание выходящих суммарных трансмембранных ионных токов (рисунок 1Б, 2), однако эти изменения не достигали статистической значимости.

Молекулярный комплекс виагры с солодкой в концентрации 10^{-3} М по сравнению с фоном достоверно увеличивал частоту следования ПД ($p \leq 0,05$, $n = 20$)

на 38,8 % (рисунок 2В), на 10,3 % увеличивал скорость нарастания суммарных выходящих трансмембранных ионных токов (рисунок 1В, 2). Также этот комплекс достоверно снижал на 10,1 % значение мембранного потенциала, то есть наблюдалась деполяризация мембраны нейронов, что облегчало ее возбудимость. Следовательно, совместный молекулярный комплекс виагра+солодка обладал активирующим нейротропным эффектом.

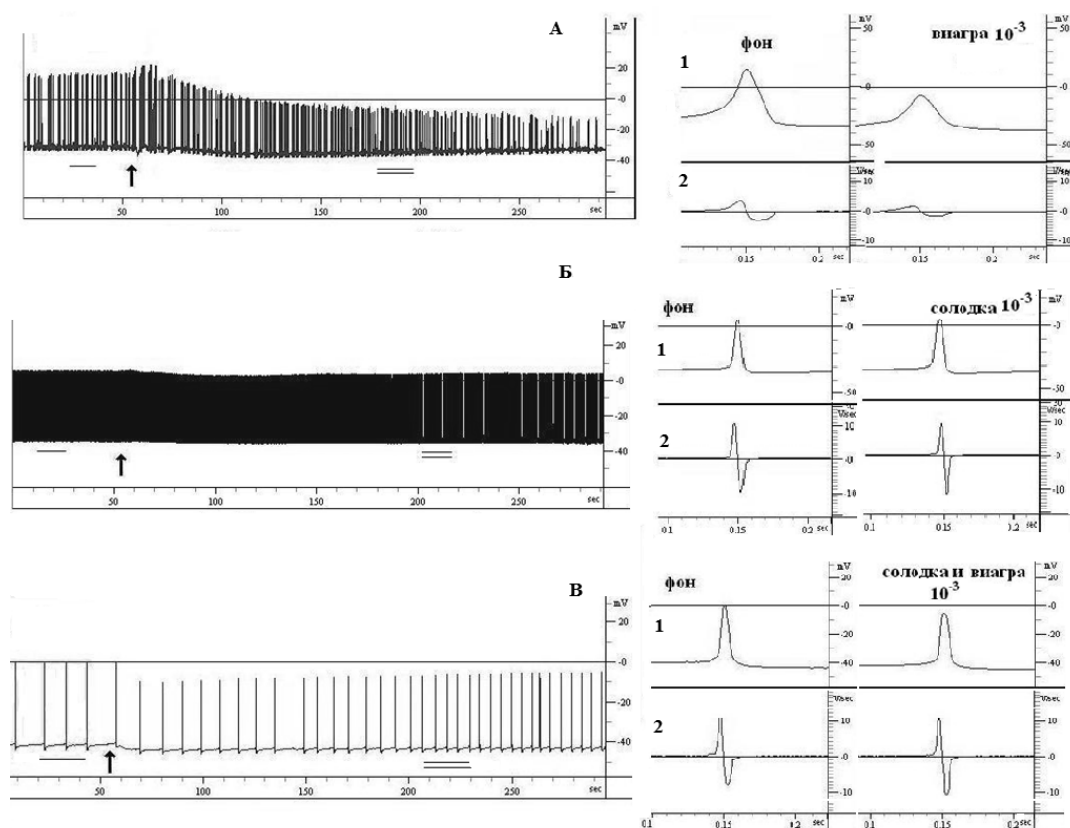


Рис. 1 Эффекты экспозиции виагры (А), солодки (Б) и их комплекса (В) в концентрации 10^{-3} М на параметры электрических потенциалов неидентифицированных нейронов висцерального ганглия.

Примечание: 1 – усредненный ПД; 2 – его первая производная, вверху над нулевой линией графика она отражает скорость нарастания суммарных входящих трансмембранных ионных токов, а внизу – выходящих токов. Фрагменты усреднения нейрограммы подчеркнуты горизонтальной линией (одинарной для фона и двойной – для экспозиции вещества); стрелкой отмечен момент аппликации

Таким образом, результаты тестирования эффектов изолированных препаратов виагры и солодки, а также их совместного молекулярного комплекса в концентрации 10^{-3} М показали их выраженные нейротропные свойства (рис. 2), которые отражаются на динамике ряда электрофизиологических показателей

функционального состояния нейронов. Протестированные нами соединения ускоряют процессы электрогенного транспорта ионов и в зависимости от молекулярной структуры вещества активируют/ингибируют суммарные входящие и выходящие ионные токи, участвующие в генерации ПД. Считаем, что в основе эффектов протестированных комплексов лежит селективное возбуждение/угнетение разных типов рецепторов мембраны, которые в свою очередь модулируют работу соответствующих ионных каналов.

Можно также предполагать, что в перспективе эти вещества возможно использовать для модуляции возбудимости нейронов не только моллюсков, но и млекопитающих, однако этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях.

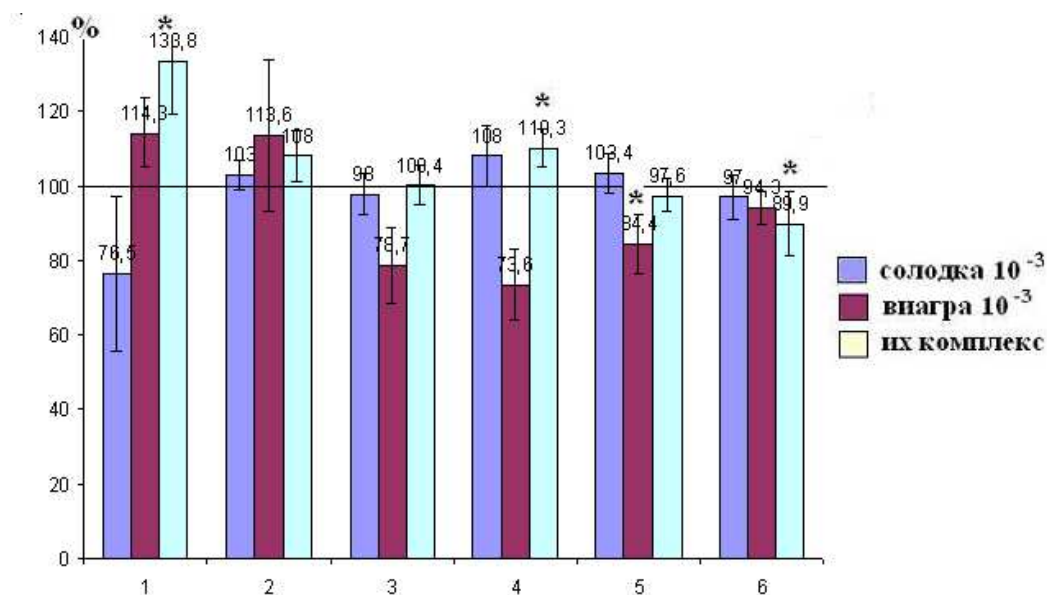


Рис. 2 Диаграмма показателей функционального состояния нейронов висцерального ганглия улитки при экспозиции изолированных растворов виагры и солодки и их молекулярного комплекса в концентрации 10^{-3} М.

Примечание: относительные показатели (%): частота генерации импульсов – (1); продолжительность потенциала действия – (2); скорость суммарных входящих (3) и выходящих (4) трансмембранных ионных токов; амплитуда потенциалов действия – (5); значения мембранного потенциала – (6). За 100 % принят фоновый уровень соответствующих показателей. Звездочкой обозначены случаи достоверных отличий от фоновых показателей, ($p \leq 0,05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Раствор виагры в концентрации 10^{-3} М оказывает преимущественно угнетающее действие на функциональное состояние нейронов, которое выражается в снижении исходного уровня скорости развития суммарных входящих и

выходящих трансмембранных ионных токов (до $78,7 \pm 10,1$ и $73,6 \pm 9,7$ % соответственно; $p \leq 0,05$) и амплитуды ПД на 16 %.

2. Раствор солодки в концентрации 10^{-3} М не вызывает достоверных изменений функционального состояния нейронов, однако проявляет тенденцию к угнетающему эффекту, выражающемуся в снижении частоты генерации импульсов.
3. Молекулярный комплекс виагры и солодки в концентрации 10^{-3} М проявляет активирующий нейротропный эффект, что выразилось в достоверном увеличении частоты следования ПД (на 38,8 %; $p \leq 0,05$, $n = 20$) и скорости нарастания (на 10,3 %) суммарных выходящих трансмембранных ионных токов, а также снижении на 10,1 % ($p \leq 0,05$, $n = 20$) мембранного потенциала.

Список литературы

1. Колотилова О. И. Влияние виагры и ее комплексов с тритерпеновыми гликозидами на электрическую активность нейронов моллюска *Helix albescens* / О. И. Колотилова, Л. А. Яковишин, И. И. Кореньюк, В. И. Гришконец, О. В. Катюшина // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология. Химия». – 2010. – Т. 23 (62). – № 2. – С. 96–103.
2. Колотилова О. И. Тестирование нейротропных эффектов виагры / О. И. Колотилова, И. И. Кореньюк, Д. Р. Хусаинов и др. // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2011. – 43, № 5. – С. 460–465.
3. Костюченко О. В. Влияние тритерпеновых гликозидов на изменение электрической активности идентифицированных нейронов моллюска / О. В. Костюченко, В. И. Гришконец, Е. А. Соболев и др. // Химия природ. соедин. – 2001. – № 1. – С. 39–42.
4. Костюченко О. В. Особливості дії рослинних глікозидів на нейрони слимака / О. В. Костюченко, В. І. Гришконець, І. І. Кореньюк // Фізіологічний журнал. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 42–48.
5. Halcox J. P. The effect of sildenafil on human vascular function, plate let activation and myocardial ischemia / J. P. Halcox, K. R. Nour, G. Zalos [etal.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, № 7. – P. 1232–1240.
6. Кореньюк І. І. Вплив бензимидазолу та його похідних на електричні показники ідентифікованих нейронів моллюска *Helix albescens* / І. І. Кореньюк, Т. В. Гамма, М. Ю. Баєвський [та ін.]. // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 34–43.

THE INFLUENCE OF OZONIZED SOLUTIONS VIAGRA AND LICORICE AND THEIR MOLECULAR COMPLEX ON THE ELECTRICAL ACTIVITY OF NEURONS OF THE MOLLUSK *HELIX ALBESCENS*

Kolotilova O. I., Cheretaev I. V., Korenyuk I. I.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
E-mail: oxy1978@mail.ru*

With the help of intracellular diversion the effect is studied of the isolated solutions of viagra and licorice and their joint molecular complex at a concentration of 10^{-3} M on the electrical activity of unidentified neurons of the visceral ganglion of the mollusk *Helix albescens* Rossm. Distinct neurotropic effects are demonstrated. It is concluded that the

tested substances, depending on the structure of the molecule and the concentration used, can both activate and inhibit the functional state of neurons. Thus, the solution of viagra in a concentration of 10^{-3} M has a predominantly depressing effect on the functional state of neurons, which is expressed in a decrease in the initial level of the rate of development of the total incoming and outgoing transmembrane ion currents (up to 78.7 ± 10.1 and 73.6 ± 9.7 %, respectively; $p \leq 0.05$) and the amplitude of the action potential by 16 %. The solution of licorice in a concentration of 10^{-3} M does not cause significant changes in the functional state of neurons, but tends to depressing effect, expressed in reducing the frequency of pulse generation. The molecular complex of viagra and licorice in a concentration of 10^{-3} M exhibits an activating neurotrophic effect, which was expressed in a significant increase in the frequency of the action potential (by 38.8 %; $p \leq 0.05$, $n = 20$) and the rate of increase (by 10.3 %) of the total outgoing transmembrane ion currents, as well as a decrease in the membrane potential by 10.1 % ($p \leq 0.05$, $n = 20$).

Keywords: licorice (glycyrrhizic acid), viagra (sildenafil), molecular complex (licorice and viagra), neurotrophic effects.

References

1. Kolotilova O. I., Yakovishin L. A., Korenyuk I. I., Grishkovets V. I., Katusina O. B. Influence of viagra and its complexes of triterpene glycosides on electrical activity of neurons *Helix albescens* moluska, *Scientific notes of Taurida national University. V. I. Vernadsky. Series: Biology. Chemistry*, **23 (62)**, 2, 96 (2010).
2. Kolotilova O. I., Korenyuk I. I., Husainov D. R. [et al.] Testing neurotrophic effects of viagra, *Neurophysiology*, **43, 5**, 460 (2011).
3. Kostyuchenko O. V., Grishkovets V. I., Sobolev E. A. and others. Influence of triterpene glycosides on electrical activity changes of identified Mollusca neurons, *Chemistry of natural. connect.*, **1**, 39 (2001).
4. Kostyuchenko O. V., Grishkovets V. I., Korenyuk I. I. Peculiarities of the effect of plant glycosides on the neurons of the mollusk, *Fiziologichny journal*, **47, 4**, 42 (2001).
5. Halcox J. P., Nour K. R., Zalos G. [et al.] The effect of sildenafil on human vascular function, plate let activation and myocardial ischemia, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **40, 7**, 1232 (2002).
6. Korenyuk I. I., Gamma T. V., Baevsky M. Y. [et al.] The effect of benzimidazole and its derivatives on electrical characteristics of identified neurons in the mollusk *Helix albescens*, *Fiziol. Journ.*, **48, 2**, 34 (2002).