

УДК 616.12-008.318+616.831-005]-092.9:[615.222+615.213]

ББК 54.101+56.1+52.81

С-91

Сухов Александр Георгиевич, доктор биологических наук, заведующий отделом организации нейронных сетей НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана ЮФУ, т.: (863)2433267, e-mail: w701@krinc.ru;

Матухно Алексей Евгеньевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана ЮФУ, т. (863)2433267, e-mail: mae_work@mail.ru;

Синицына Виолетта Валерьевна, младший научный сотрудник НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана ЮФУ, т.: (863)2433267, e-mail: viva_76@mail.ru;

Суздалев Константин Филиппович, кандидат химических наук, доцент кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Южный федеральный университет", т.: 79188567100, e-mail: konsuz@gmail.com;

Богус Саида Казбековна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городская больница № 2 Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения, т.: 79184686026, e-mail: Sayda_777@mail.ru;

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (861)2623499, т.: 79284292122, e-mail: kybfarma@rambler.ru.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА, ВЫЗВАННЫЕ МИКРО-АПЛИКАЦИЕЙ КАРБАХОЛА НА КОРКОВЫЕ СТРУКТУРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(рецензирована)

Исследовано влияние производного индола SS-68 на биоэлектрическую активность соматосенсорной коры и нарушения ритма сердца, вызванные химической (карбахолем) активацией корковых структур головного мозга крыс.

Показано, что SS-68 оказывает депримирующее влияние на корковую фоновую фокальную активность и проявляет антиаритмическое действие, которое может быть обусловлено холиноблокирующим действием.

Ключевые слова: корковая фокальная активность, производное индола соединение SS-68, аритмия центрального генеза.

Sukhov Alexander Georgievich, Doctor of Biology, head of the Department of Organization of Neural Networks of SRI of Neurocybernetics named after A.B. Kogan of SFU, tel.: (863) 2433267, e-mail: w701@krinc.ru;

Matukhno Alexey Evgenievich, Candidate of Biology, head of the Laboratory of Experimental Neurobiology of RSI of Neurocybernetics named after A.B. Kogan of SFU, tel.: (863) 2433267, e-mail: mae_work@mail.ru;

Sinitsyna Violetta Valerievna, junior researcher of SRI of Neurocybernetics named after A.B. Kogan of SFU, tel.: (863) 2433267, e-mail: viva_76@mail.ru

Suzdalev Konstantine Filippovich, Candidate of Chemistry, associate professor of the Department of Chemistry of Natural and Macromolecular Compounds of the Chemistry Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Southern Federal University," tel.: 79188567100, e-mail: konsuz@gmail.com.

Bogus Saida Kazbekovna, Candidate of Medicine, a cardiologist of Municipal budget health care institution city hospital № 2 of the Krasnodar Municipal Medical Diagnostic Association, tel.: 79184686026, e-mail: Sayda_777@mail.ru;

Galenko-Yaroshevsky Pavel Alexandrovich, corresponding member of RAMS, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology of the SBEI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (861) 2623499, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

EFFECT OF INDOLE DERIVATIVE SS-68 ON THE BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE SOMATOSENSORY CORTEX AND HEART RHYTHM DISTURBANCES CAUSED BY MICROAPPLICATION OF CARBACHOL ON CORTICAL BRAIN STRUCTURES

(Reviewed)

The effect of indole derivative SS-68 on the bioelectric activity of the somatosensory cortex and cardiac arrhythmias caused by chemical (carbachol) activation of cortical structures of the brain of rats has been studied.

It has been shown that the SS-68 has influence on cortical background focal activity and exhibits antiarrhythmic effects, which may be due to anticholinergic effects.

Keywords: focal cortical activity, indole derivative compound SS-68, arrhythmia of the central origin.

Ранее нами установлено, что новое производное индола с лабораторным шифром SS-68, синтезированное в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), в условиях нарушений ритма сердца (НРС) периферического [на аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой, хлоридцезиевой, строфантиновой и адrenalиновой моделях аритмий, а также при предсердных (вызванных разрушением синусового узла) и желудочковых (индуцированных инфарктом миокарда) формах НРС] и центрального (в условиях введения в IV желудочек мозга микродоз аконитина, строфантина и цезия хлорида) генеза в опытах на нелинейных крысах, кроликах, морских свинках, кошках и собаках проявляет выраженную антиаритмическую активность, превосходящую таковую (в зависимости от модели аритмии) референтные препараты – лидокаин, аймалин, этаизин и амиодарон [1].

Целью работы явилось изучение влияния соединения SS-68 на биоэлектрическую активность соматосенсорной коры и НРС, вызванные микроапликацией карбахола на корковые структуры головного мозга.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах обоего пола весом 200-250 г. Исследованию была подвергнута область соматосенсорной коры (ССК), при этом использовали отдельные нейронные колонки, представляющие структурно-обособленную карту сенсорного поля вибрисс. Морфофункциональная колончатая организация ССК описана во многих работах [2-5] и является оптимальной модельной системой для нейрофизиологических исследований.

Трепанацию черепа осуществляли под эфирным наркозом. Кожные разрезы обезболивали локально 0,5% раствором новокаина. Трепанационные отверстия готовили с координатами центра: 2,0 мм каудально от брегмы, 5,5 мм латерально от сагиттального шва. Регистрацию фоновой фокальной активности (ФФА) проводили в условиях отсутствия наркоза на частично обездвиженных тубокурарином (2 мг/кг, внутримышечно). Электрокортикограмму (ЭКоГ) отводили стеклянными микроэлектродами, заполненными 2,5 М раствором NaCl, с сопротивлением 1-3 МОм и диаметром кончика 2-3 мкм. ФФА отдельных колонок в зоне проекции вибрисс регистрировали в верхних и нижних слоях коры (300-500 и 1300-1600 мкм от поверхности мозга соответственно). Регистрацию ФФА производили через АЦП L-card 761 с дискретизацией 1кГц.

Для исследования влияния соединения SS-68 на НРС центрального генеза в отдельной серии опытов микроэлектроды погружали в правую и левую области ССК крыс. При этом у животных регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении с помощью электрокардиографа ЭКСПЧ-4 и усилителя биологических сигналов УБС 1/10. Затем осуществляли микроапликацию карбахола (12,5 мМ) на отмеченные структуры головного мозга. В дальнейшем после развившихся стойких НРС проводили апликацию на эти структуры SS-68 и через 2 мин. повторно регистрировали ЭКГ.

Микроапликацию SS-68 (2,93 и 29,3 мкМ растворы) и карбахола (12,5 мМ раствор) на корковые структуры головного мозга для моделирования эпилептиформной и аритмогенной активности осуществляли через специальные микроэлектроды (диаметр кончика 5-10 мкм) под небольшим гидравлическим давлением на расстоянии до 100 мкм от регистрирующих микроэлектродов. Объем вводимых веществ составлял не более 1 мкл, время микроапликации занимало менее 30 сек.

Для обработки и анализа ФФА использовали методы статистического анализа временных рядов (спектры мощности и когерентности, фазовые кросспектры) с помощью программ Spectrum, DataViewRus и Statistica 5.0. При графическом выражении полученных данных использовали пакет программ MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенных экспериментов установлено, что влияние SS-68 на фоновый фокальный ритмогенез опытной нейронной колонки ССК крыс (в которую вводилось вещество) и

контрольной (находящейся на удалении 1200 мкм от опытной) проявляется в виде существенного подавления амплитудных и частотных характеристик ритмики уже в течение одной минуты после введения раствора исследуемого вещества (рис. 1Б). Однако эффект действия SS-68 после 5-минутного наблюдения исчезает в области контрольной нейронной колонки (рис. 1В) и продолжается в опытной. Амплитудные характеристики ФФА как в опытной, так и контрольной нейронных колонках восстанавливаются после 10-15 мин. наблюдения.

Расчитанные спектры мощности, представленные на рисунке 2, для соответствующих ЭКоГ (рис. 1), подтверждают наши наблюдения. На гистограммах частотного распределения наиболее выраженных гармоник можно отметить, что до введения SS-68 в нейронную колонку преобладающими являются ритмические колебания частотами 1 и, примерно, 6 Гц (рис. 2А). После введения SS-68 значение спектральной плотности анализируемого сигнала по всем каналам значительно уменьшилось (т.е. снизилась амплитуда ЭКоГ), а медленная 1 Гц ритмика практически полностью исчезла в опытной нейронной колонке (К1 и К2 на рис. 2Б), куда осуществлялась микроапликация SS-68. После 5-минутного наблюдения значения спектральной плотности сигнала существенно возросли только в области контрольной нейронной колонки (К3 и К4 на рис. 2В), находящейся на некотором удалении от опытной. Обращает на себя внимание то, что на рисунках 2А и 2Б максимальное значение спектральной плотности составляет 100000 мВ^2 , а на рисунке 2В – 600000 мВ^2 , это также связано с возрастанием дельта-активности на К3 и К4 каналах в контрольной колонке.

Полученные данные свидетельствуют о том, что SS-68 обладает свойствами, которые вызывают подавление развития ритмических биоэлектрических процессов в мозге. Эти свойства носят дозозависимый характер, который определяет также и временные параметры действия SS-68.

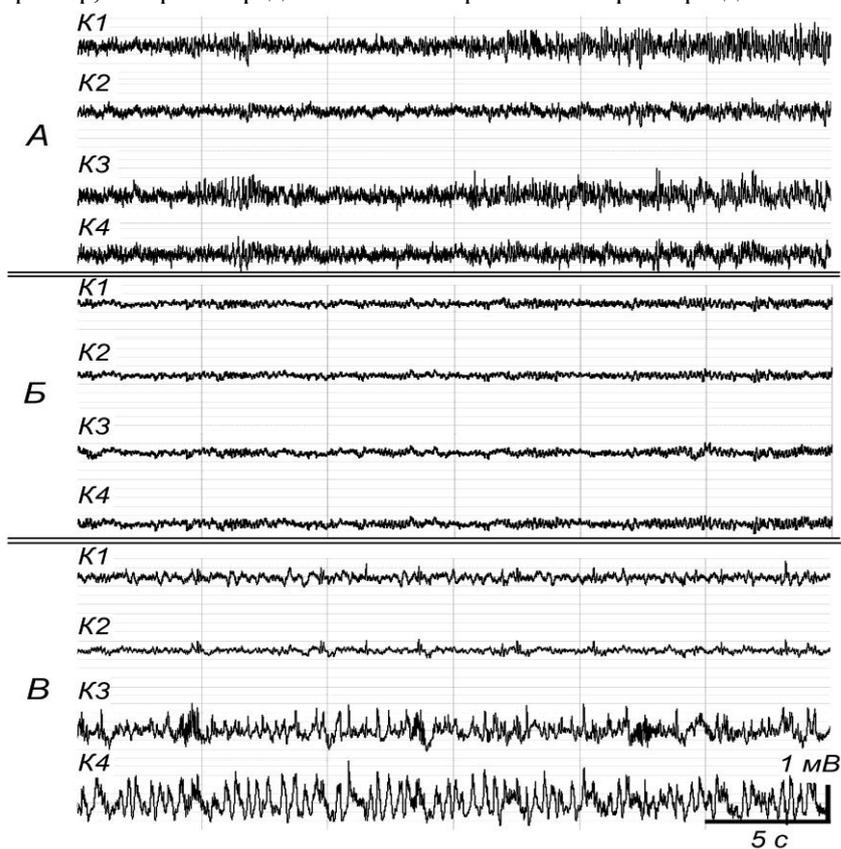


Рис. 1. Влияние соединения SS-68 (29,3 мкМ раствор) на формирование фоновой фокальной ритмики отдельных нейронных колонок ССК крысы

Обозначения: А - до микроапликации SS-68 в нейронную колонку, Б - 1 мин. после микроапликации SS-68, В - 5 мин. после микроапликации SS-68, К1 и К2 - соответственно верхние (400 мкм глубина погружения) и нижние (1200 мкм) слои опытной корковой колонки, в которой осуществлялась микроапликация (до 1 мкл) SS-68; К3 и К4 - соответственно верхние (400 мкм) и нижние (1500 мкм) слои контрольной колонки, находящейся на удалении 1200 мкм от опытной.

Угнетающее влияние SS-68 на корковый ритмогенез исследовали также с использованием карбахолевой модели эпилептиформной активности. Для этого, предварительно, перед микроапликацией SS-68 в ту же нейронную колонку с помощью другого аппликационного микроэлектрода вводили 12,5 мМ раствор карбахола, который в течение 7-10 мин. вызывал

устойчивую эпилептиформную активность (рис. 3). Введение 29,3 мкМ раствора SS-68 (на рисунке обозначено стрелками) подавляет эпилептиформные потенциалы через несколько секунд после артефакта микроапликации исследуемого вещества. Однако после 10-минутного наблюдения эпилептиформные спайки восстанавливаются (на рисунке 3 эти данные не отражены), что говорит о более длительном действии карбахола, чем SS-68.

В условиях НРС, вызванных апликацией карбахола на корковые структуры головного мозга животных, SS-68 оказывает выраженное антиаритмическое действие (рис. 4), что подтверждает ранее полученные нами данные относительно способности этого вещества купировать НРС центрального происхождения, индуцированные введением аконитина, строфантина и цезия хлорида в IV желудочек мозга кошек [1].

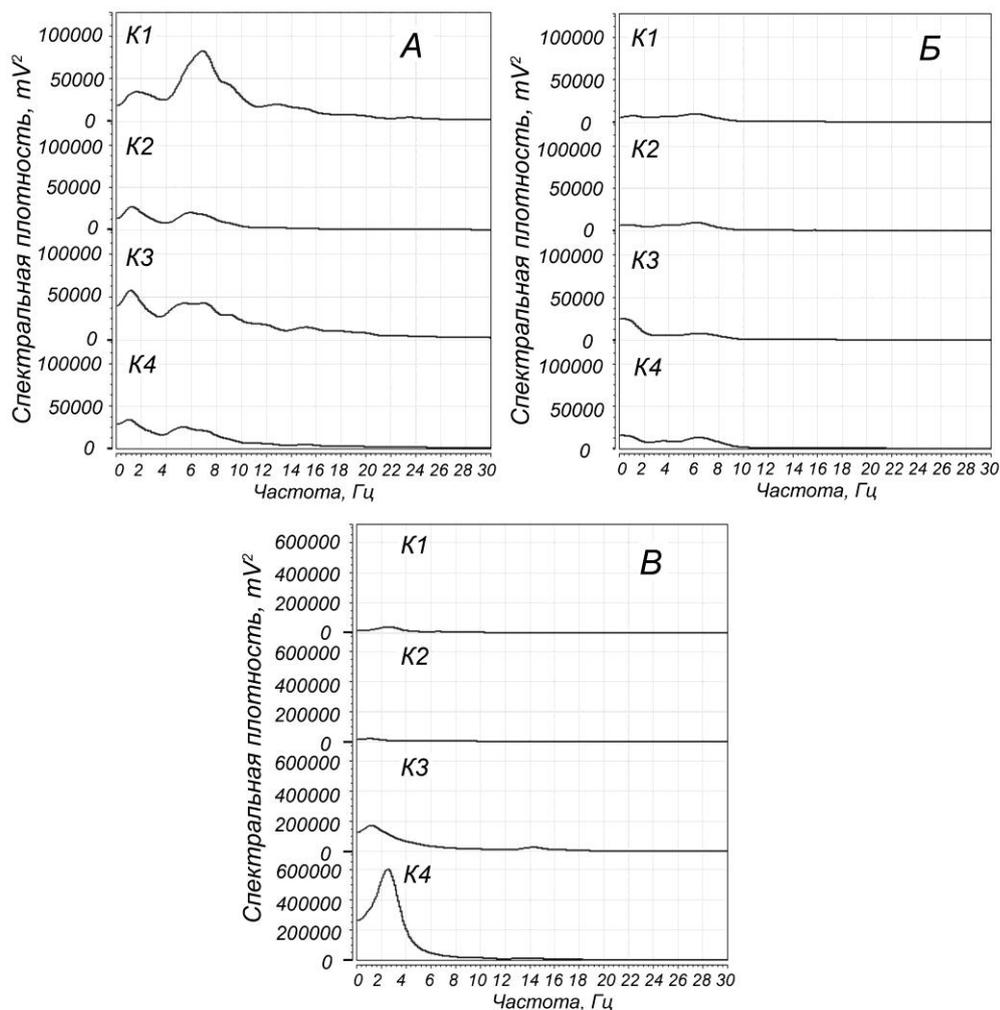


Рис. 2. Спектры мощности электрокортикограмм до (А), спустя 1 (Б) и 5 мин (В) после микроапликации соединения SS-68 (29,3 мкМ)

Обозначения: K1 и K2 - соответственно верхние (400 мкм глубина погружения) и нижние (1200 мкм) слои опытной корковой колонки, в которой осуществлялась микроапликация (до 1 мкл) SS-68, K3 и K4 - соответственно верхние (400 мкм) и нижние (1500 мкм) слои контрольной колонки, находящейся на удалении 1200 мкм от опытной

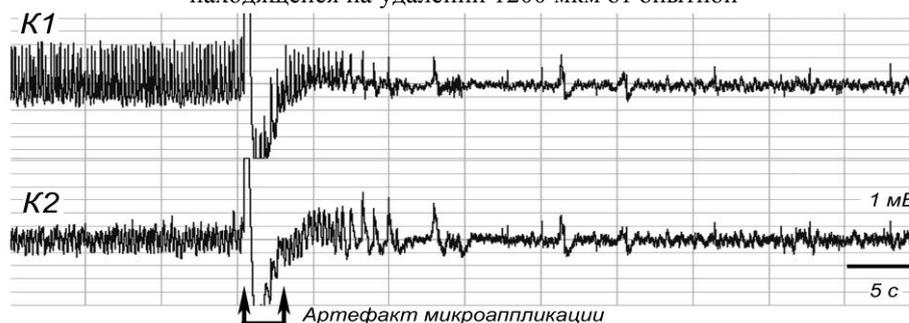


Рис. 3. Угнетающее действие соединения SS-68 (29,3 мкМ) на эпилептиформную активность,

вызванную предварительным воздействием карбахолом (12,5 мМ)

Обозначения: К1 и К2 - соответственно верхние (400 мкм глубина погружения) и нижние (1200 мкм) слои корковой колонки, в которой осуществлялась микроапликация SS-68 (до 1 мкл).

Стрелками отмечен момент введения SS-68.

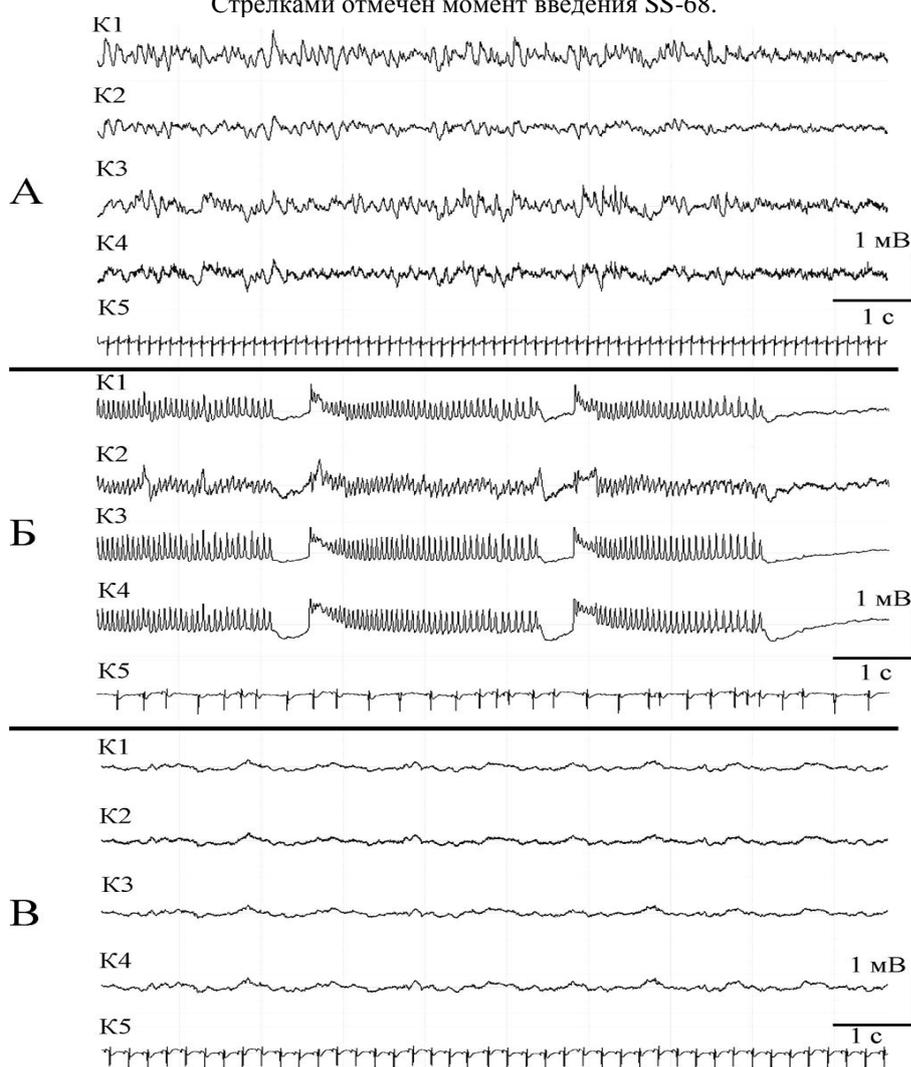


Рис. 4. Антиаритмическое действие соединения SS-68 в условиях НРС, вызванных микроапликацией карбахола на соматосенсорную кору мозга крысы. А – фоновая активность. Б – через 20 мин. после карбахола. В – через 8 мин. после микроапликации SS-68 на фоне воздействия карбахола

Обозначения: К1 и К2 - верхние (400 мкм глубина погружения) и нижние (1200 мкм) слои, соответственно, опытной корковой колонки, в которой осуществлялась микроапликация (до 1 мкл) Карбахола и SS-68; К3 и К4 - верхние (400 мкм) и нижние (1500 мкм) слои контрольной колонки, находящейся на удалении 1200 мкм от опытной; К5 - электрокардиограмма

Таким образом, производное индола SS-68 способно оказывать депримирующее влияние на фоновый фокальный ритмогенез ССК крысы, подавлять эпилептиформную активность корковых структур, вызванную карбахолом.

Антиэпилептиформная и антиаритмическая активность SS-68 в условиях карбахоловой активации корковых структур головного мозга может быть обусловлена его холиноблокирующим действием.

Разработанная нами модель НРС центрального генеза, вызванных микроапликацией карбахола на корковые структуры головного мозга крысы, может быть использована при поиске и изучении веществ, потенциально перспективных в плане создания новых антиаритмических лекарственных средств.

Литература:

1. Исследование кардио- и эндотелиопротективного действия нового соединения, обладающего антиаритмической активностью SS-68 (Россия) / С.К. Богус [и др.] // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. 2012. Вып. 17/7, №4 (123). С. 116-119.
2. Сухов А.Г. Нейронная организация тактильного анализатора крысы. Ростов н/Д.: Изд-во

РГУ, 1992. 104 с.

3. Холинергические и потенциал-зависимые механизмы локального ритмогенеза в нейронных колонках соматической коры крысы / А.Г. Сухов и др. Ростов н/Д.: Изд-во ЮФУ, 2011. 346 с.

4. Lübke J., Feldmeyer D. Excitatory signal flow and connectivity in a cortical column: focus on barrel cortex // *Brain Struct. Funct.* 2007. Vol. 212. P. 3-17.

5. Schubert D., Kötter R., Staiger J.F. Mapping functional connectivity in barrel-related columns reveals layer- and cell type-specific microcircuits // *J. Brain Struct. Funct.* 2007. Vol. 212. P. 107-119.

References:

1. *Investigation of cardio and endothelioprotective effect of the new compound with antiarrhythmic activity SS-68 (Russia) / Bogus S.K. // Scientific statements. Series: Medicine. Pharmacy. 2012. Issue. 17/7, № 4 (123). P. 116 - 119.*

2. *Sukhov A.G. The neural organization of the tactile analyzer of rats. Rostov-on-Don: RSU Press, 1992. 104 p.*

3. *Cholinergic and voltage-dependent mechanisms of local rhythmogenesis in neural columns of somatic cortex of rats / Sukhov A.G. // Rostov-on-Don: SFU Press, 2011. 346 p.*

4. *Lübke J., Feldmeyer D. Excitatory signal flow and connectivity in a cortical column: focus on barrel cortex// Brain Struct. Funct. 2007. Vol. 212. P. 3 - 17.*

5. *Schubert D., Kötter R., Staiger J.F. Mapping functional connectivity in barrel-related columns reveals layer-and cell type-specific microcircuits / J. Brain Struct. Funct. 2007. Vol. 212. P. 107-119.*