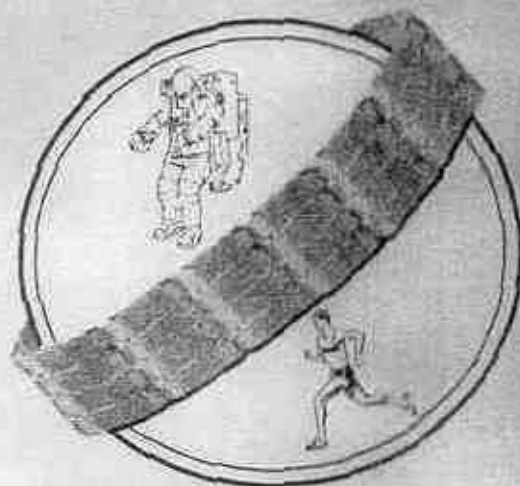


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –
ИНСТИТУТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ

ФАКУЛЬТЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ МОСКОВСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА им. М.В. ЛОМОНОСОВА

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ



Материалы

**IV Всероссийской с международным участием
Школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности
-ИННОВАЦИОННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ФИЗИОЛОГИИ
ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ-**

Москва, ФФМ, МГУ им. М.В. Ломоносова
31 января - 3 февраля 2007 г.

Москва
2007

ДОЗО-ЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ СОЕДИНЕНИЯ №547 И ПРОЗЕРИНА НА МЫШЕЧНУЮ АКТИВНОСТЬ ИКРОНОЖНОЙ И ПАРАСПИНАЛЬНЫХ МЫШЦ КРЫСЫ

Конахина С.И.¹, Тимергалиева Н. И.¹, Балтина Т.В.¹, Зобов В.В.²

¹Казанский государственный университет им. В. И. Ульянова-Ленина,
Казань, Россия

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
КазНЦ РАН

Целью данной работы является определить дозо-зависимые эффекты соединения №547, принадлежащее к группе периферических миорелаксантов с высокой ацетилхолинэстеразной активностью, на нервно-мышечный аппарат в сравнении с прозеринем. У интактных крыс под общим эфирным наркозом до и через 5, 60, 120 и 300 минут после введения соединений в икроножной мышце и в симметричных параспинальных мышцах регистрировали электрические ответы, вызванные раздражением седалищного нерва одиночными прямоугольными импульсами длительностью 0,5 мс.

Результаты показали, что внутрибрюшинное введение соединения №547 имеет доза-зависимое действие на моторные ответы мышцы. Большие дозы обладают угнетающим действием (рост порога М-ответов) на периферическую часть нервно-мышечного соединения, меньшие (1/1000 ДД50) -- облегчающее (снижение порога и рост амплитуды М-ответов). При введении прозерина в таких же дозах также обнаружили дозо-зависимый эффект. Однако все «малые» дозы прозерина оказывали только облегчающее действие на моторные ответы икроножной мышцы. Внутрибрюшинное введение соединения 547 оказывало облегчающее действие на полисинаптические ответы параспинальных мышц крысы, независимо от дозы соединения 547 и времени после введения препарата.

В спектре действия соединения № 547 на М-ответы крысы присутствует более выраженный, чем у прозерина, начальный угнетающий эффект. Через 1 час проявляется более выраженный, чем у прозерина облегчающий эффект. При снижении доз соединения №547 и прозерина происходит ослабление как начальных угнетающих, так и последующих облегчающих эффектов. Спектр действия соединения № 547 и прозерина на полисинаптические ответы крысы ограничивается только облегчающими эффектами не зависимо от дозы и времени. Показана возможность разработки ингибиторов ацетилхолинэстеразы, способных к избирательной блокаде локомоторных мышц без угнетения дыхания.

ВЛИЯНИЕ ОНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА НА МИНИАТЮРНЫЕ ТОКИ КОНЦЕВОЙ ПЛАСТИНКИ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦАХ КРЫСЫ

Петров К.А.¹, Ковязина И.В.², Зобов В.В.¹, Бухараева Э.А.²

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань, Россия

²Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, Казань, Россия

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) - один из ключевых ферментов, обеспечивающих нормальное функционирование холинергических синапсов путем ограничения действия ацетилхолина, секретируемого из нервных окончаний. В то же время, ингибиторы АХЭ применяются в медицинской практике при заболеваниях, для лечения которых требуется продление действия медиатора (глаукома, миастения Гравис, болезнь Альцгеймера и т.д.). Поэтому актуальной является разработка новых соединений, характеризующихся высокой антиАХЭ активностью и фармакологической безопасностью. Ранее было показано, что один из представителей нового класса ингибиторов, синтезированных в ИОФХ им. А.Е. Арбузова, которые относятся к ониевым производным 6-метилурацила - соед. 547, проявляет высокую избирательность по отношению к синаптической АХЭ мышц конечностей (m. EDL, m. soleus) при существенно меньшем влиянии на диафрагму, что повышает фармакологическую безопасность этих соединений. Исследовали, является ли обнаруженная устойчивость особенностью диафрагмы или же она характерна и для других мышц, участвующих в акте дыхания. При электрофизиологической регистрации миниатюрных токов концевой пластинки (МТКП) сопоставляли эффекты соед. 547 на амплитудно-временные параметры МТКП в двух дыхательных мышцах – диафрагмальной и наружной межреберной. Оказалось, что максимальное увеличение амплитуды и постоянной времени спада МТКП, характерное для ингибирования АХЭ, в межреберной мышце происходит в присутствии соед. 547 в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л, что характерно и для диафрагмы, однако небольшое достоверное изменение параметров МТКП наблюдается в этой мышце уже в концентрации $2 \cdot 10^{-9}$ моль/л, которая не оказывала никакого влияния на диафрагмальную мышцу. Таким образом, различия в устойчивости синапсов к производным 6-метилурацила существуют и среди мышц, участвующих в дыхательном акте.

Работа поддержана грантами РФФИ № 07-04-01137 и НИОКР АН РТ № 03-3.1-30/2006 (Г).