

Влияние этеркаин гидрохлорида на неонатальные кардиомиоциты крыс**Научный руководитель – Коваленко Сандаара Георгиевна*****Мифтахова Алсу Тагировна****Студент (бакалавр)*

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: miftakhova.alsy@gmail.com

Аритмия является инвалидирующим, а в некоторых случаях смертельным заболеванием. Актуален поиск новых подходов, например, использование AzoTAB (бромид азобензола триметиламмония), который способен модулировать работу быстрых натриевых каналов и тем самым управлять электрофизиологической активностью клетки [1]. Однако AzoTAB оказался токсичным в рабочей концентрации [2], в связи с чем необходимо найти более безопасный, но все еще эффективный аналог. В данной работе исследуется аналог AzoTAB, производная азобензола – гидрохлорид этеркаина (ГЭ). Соединение было синтезировано и предоставлено нам для исследования коллегами-химиками из МИРЭА (Ноев А. и др.) [3].

Исследование электрофизиологии НККМ методом пэтч-кламп в конфигурации перфорированная «целая клетка» показало: Нормированные максимальные амплитуды I_{Na} в присутствии трансизомера ГЭ уменьшаются на $\sim 78\%$ в сравнении с контролем, а потенциал активации канала сдвигается на ~ 10 мВ к нулю. Контрольное измерение проводилось в стандартном растворе I_{Na} , а далее раствор заменялся на 50 мкМ раствор ГЭ и клетки инкубировались в темноте в течении 5 минут и регистрировался ток I_{Na} (рис. 1).

МТТ-тестирование цитотоксичности ГЭ и AzoTAB на неонатальных крысиных фибробластах показало, что в рабочей концентрации доля выживаемости клеток для ГЭ – 0.9, а для AzoTAB – 0.5. Итоговая зависимость жизнеспособности клеток приведена на рис.2. Иммуноцитохимическое исследование не показало явных изменений в целостности цитоскелета и сократительного аппарата при обработке ГЭ. Окрашивание производилось на цитоскелет (F-actin, краситель Alexa Fluor 488 Phalloidin) и сократительный аппарат (альфа-актинин, краситель Alexa Fluor 594).

В результате, было показано, что ГЭ в транс-форме (50 мкМ) значительно уменьшает амплитуду натриевого тока. При этом в сравнении с AzoTAB является менее токсичным (в рабочей концентрации (PK) 50 μ М и 100 нМ соответственно), а по результатам иммуноцитохимии значительных нарушений цитоскелета и сократительного аппарата не обнаружено. Вышеперечисленное подтверждает перспективность препарата и необходимость дальнейших исследований.

Источники и литература

- 1) Frolova S.R., Gaiko O., Tselaya V.A., Pimenov O.Y., Agladze K.I. Photocontrol of Voltage-Gated Ion Channel Activity by Azobenzene Trimethylammonium Bromide in Neonatal Rat Cardiomyocytes // PLOS ONE. — 2016. — Vol. 11. — No. 3. — P. e0152018.
- 2) Liu Y.-C., Le Ny A.-L.M., Schmidt J., Talmon Y., Chmelka B.F., Lee C.T. Photo-assisted gene delivery using light-responsive catanionic vesicles // Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids. — 2009. — T. 25. — № 10. — С. 5713-5724.
- 3) Noev A., Kuznetsov N., Korenev G., Morozova N., Vasil'ev Y., Suvorov N., Diachkova E., Usachev M., Pankratov A., Grin M. A Novel Photoswitchable Azobenzene-Containing Local Anesthetic Ethercaine with Light-Controlled Biological Activity In Vivo // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — Vol. 23. — No. 10. — P. 5352.