

Є. А. Макій, В. Й. Мамчур, О. Г. Родинський, А. С. Шаламай, К. О. Кравченко

## ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ ГЛУТАМАТЕРГІЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ НА МОНОСИНАПТИЧНІ РОЗРЯДИ ВЕНТРАЛЬНИХ КОРИНЦІВ У ЩУРІВ

Дніпропетровська державна медична академія

Відомо, що мотонейрони, порівняно з іншими нейронами ЦНС, мають надмірну чутливість до кальційзалежних токсичних явищ, які супроводжують активацію глутаматних рецепторів [6; 7]. Це призводить до нейродегенеративних захворювань, зокрема до бокового аміотрофічного склерозу [1; 6]. Нині активно відбувається пошук хімічних речовин, які блокують глутаматергічну трансмісію і таким чином зменшують інтенсивність нервових розладів при надмірній активації глутаматних рецепторів [1; 6; 7]. Характер впливів цих речовин на мотонейрони можна тестувати шляхом вивчення їх моносинаптичної активації, оскільки синапси від  $1\alpha$  аферентів до мотонейронів є глутаматергічними [8]. Ми використали для цього тестування лікарські засоби, що гальмують глутаматергічну трансмісію, — рилутек, рилузол і амдифлузол.

**Мета** дослідження — з'ясувати ступінь блокади моносинаптичної активації мотонейронів при використанні трьох цих препаратів.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на 42 білих щурах-самцях масою 220–240 г в умовах тіопенталового наркозу (дозою 50 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Тваринами виконували ламінектомію в поперековому відділі спинного мозку (СМ), розрізали тверду оболонку, виділяли вентральні та дорсальні корінці (відповідно ВК

та ДК) сегмента L<sub>5</sub>. Тварину поміщали в стереотаксичний апарат СЕЖ-5. Через 5–6 год після ламінектомії, коли явища травматичного шоку зникали, перерізали корінці, центральну ділянку ДК розміщали на подразнюючих, а ВК — на відвідних біполярних електродах. Дорсальні корінці подразнювали супрамаксимальними стимулами, від ВК відводили моно- та полісинаптичні електричні розряди. Аналізували тільки моносинаптичні розряди вентральних корінців (MP ВК) за параметрами амплітуди та латентного періоду. Оцінювали також можливість порушення проведення збудження в аферентних та еферентних волокнах при використанні препаратів. Для цього подразнювали сідничний нерв супрамаксимальними стимулами, а відведення здійснювали від периферичних ділянок ДК та ВК.

Параметри MP ВК до введення препаратів приймали за 100 %. Їх зміну оцінювали через 10, 30, 60 та 120 хв після внутрішньоочеревинного введення досліджуваних препаратів. Використовували рилутек (Aventis Pharma, Франція — 5 мг/кг), рилузол — (Борщагівський ХФЗ, Україна — цією ж дозою), амдифлузол (робоча назва одного з найбільш активних похідних бензотіазолу, синтезованих у дослідно-впроваджувальній лабораторії Борщагівського ХФЗ\*, дозою 1/10 LD<sub>50</sub> — 14 мг/кг).

\*Висловлюємо подяку за надані препарати Борщагівському ХФЗ (директор Л. В. Безпалько)

Отриманий цифровий матеріал обробляли за стандартними статистичними програмами; вірогідність змін параметрів на одній тварині визначали методом різниць [2]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [5]. Більш детально методику електрофізіологічного експерименту наведено раніше [4].

### Результати дослідження та їх обговорення

Дані, які ілюструють вплив досліджуваних препаратів на амплітуду та латентний період MP ВК, наведені відповідно у табл. 1 та 2; осцилограми рефлекторних відповідей — на рисунку.

Зміни амплітуди MP ВК при дії препаратів були досить вираженими. Так, у разі застосування рилутеку амплітуда зменшувалася на піку дії (60 хв) більше як на 70 %; разом з тим через 120 хв виявлено вірогідне підвищення цього параметра порівняно з мінімальною амплітудою — (див. табл. 1; 60 та 120 хв).

Рилузол на початку дії зменшував амплітуду MP ВК менш ефективно, ніж рилутек (див. табл. 1; 10 та 30 хв). Але, починаючи з інтервалу в 60 хв, його дія була такою ж, як у рилутеку.

Амдифлузол впливав на амплітуду MP ВК у короткі терміни вірогідно менш ефективно, ніж перші два препарати. Але через 120 хв пригнічувальна дія амдифлузолу зрівнялася з першими двома (див. табл. 1; 120 хв).



**Середня амплітуда моносинаптичних розрядів вентральних корінців при подразненні дорсальних корінців у щурів в умовах дії рилутеку, рилузолу і амдифлузолу**

Вихідний рівень		Час після введення речовини, хв, M±m			
Абсолютна величина, мВ	%	10	30	60	120
<b>Рилутек</b>					
2,00±0,07	100,00±3,39	80,53±2,97	48,42±3,74	28,22±5,80	45,94±5,96*
n P	10 —	10 <0,01	10 <0,01	10 <0,01	10 <0,01
<b>Рилузол</b>					
2,00±0,05	100,0±2,5	89,42±2,53**	78,78±3,48**	27,29±4,18	33,31±3,62*
n P	11 —	11 <0,02	11 <0,01	11 <0,01	11 <0,02
<b>Амдифлузол</b>					
2,04±0,04	100,0±2,0	92,83±2,04**	72,63±4,75**	48,21±3,83**	47,60±4,70*
n P	10 —	10 <0,01	10 <0,01	10 <0,01	10 >0,05

*Примітка.* У табл. 1–3: показник (P) до інтервалу в 60 хв включно визначено відносно вихідного рівня; для інтервалу в 120 хв — відносно показника в 60 хв (\*); \*\* — вірогідна відмінність (P<0,05) щодо рилутеку.

**Середній латентний період моносинаптичних розрядів вентральних корінців при подразненні дорсальних корінців у щурів в умовах дії рилутеку, рилузолу та амдифлузолу**

Вихідний рівень		Час після введення речовини, хв, M±m			
Абсолютна величина, мс	%	10	30	60	120
<b>Рилутек</b>					
1,28±0,03	100,00±2,73	125,50±4,15	144,9±5,14	158,4±7,6	149,7±5,8*
n P	10 —	10 <0,02	10 <0,01	10 <0,01	10 <0,05
<b>Рилузол</b>					
1,31±0,03	100,0±2,2	115,40±3,55	127,4±3,7**	139,9±4,2**	133,8±4,1* **
n P	11 —	11 <0,02	11 <0,01	11 <0,01	11 <0,01
<b>Амдифлузол</b>					
1,31±0,03	100,0±2,3	116,7±4,4	152,9±11,6	140,0±3,3**	137,1±2,9*
n P	10 —	10 <0,02	10 <0,01	10 <0,01	10 >0,1

Оскільки амплітуда МР ВК відображує кількість мотонейронів, задіяних у рефлекторному розряді, то можна вважати, що кількість активованих до рівня критичної деполаризації мотонейронів суттєво зменшується. Очевидно, це зменшення виникає через зниження ефективності синапсів від аферентів групи 1α. Даний ефект можна пов'язати із пригніченням передачі збудження в глутаматергічних синапсах.

Характер змін латентного періоду МР ВК подано в табл. 2. Рилутек значно збільшує цей показник — на піку дії він більший у 1,5 разу, ніж вихідний показник. Але через 120 хв починається вірогідне повернення до нього (табл. 2; 60 та 120 хв).

Рилузол впливає на цей показник трохи слабше — на піку дії спостерігається збільшення латентного періоду в 1,4 разу; через 30–120 хв цей

показник вірогідно відрізняється від дії рилутеку. Ефективність дії амдифлузолу близька до рилутеку (30 хв, збільшення латентного періоду МР ВК в 1,5 разу). Через 60 хв він дещо менший, ніж у випадку з рилутеком (див. табл. 2; 60 хв), але через 120 хв ефект амдифлузолу знову не відрізняється від дії рилутеку.

Збільшення латентного періоду МР ВК звичайно виникає в тому разі, коли збільшу-



**Середня амплітуда потенціалу дії аферентних та еферентних волокон  
(дорсального та вентрального корінців) у відповідь на подразнення сідничного нерва  
у щурів при аплікації на нього 0,5%-го розчину рилутеку**

Вихідний рівень		Час після введення речовини, хв, M±m			
Абсолютна величина, мВ	%	10	30	60	120
<b>Аферентні волокна (відведення від периферичної частини дорсального корінця)</b>					
7,90±0,38 n P	100,0±4,8 6 —	79,51±2,49 6 <0,01	73,20±2,87 6 <0,01	66,35±3,78 6 <0,01	74,77±3,74* 6 >0,1
<b>Еферентні волокна (відведення від периферичної частини вентрального корінця)</b>					
10,40±3,92 n P	100,0±3,8 6 —	80,73±2,82 6 <0,01	66,13±4,93 6 <0,01	35,92±3,15 6 <0,01	37,42±2,72* 6 >0,1

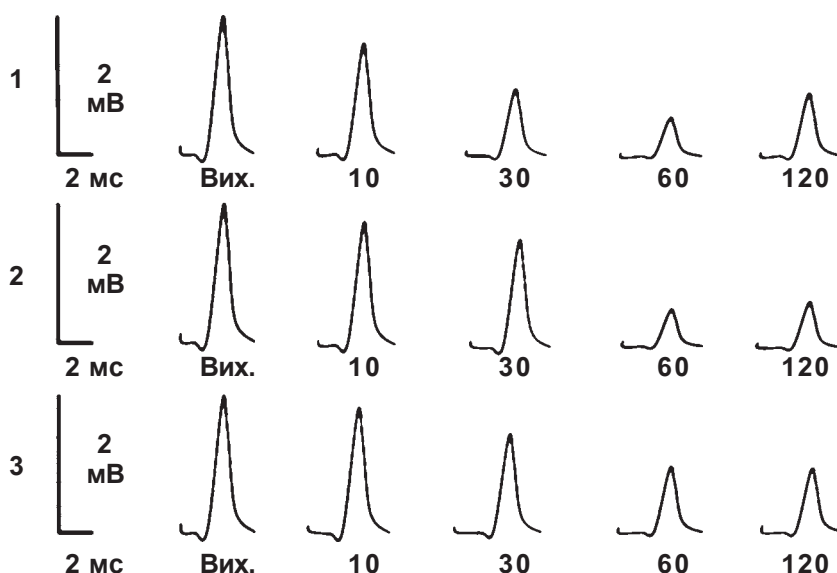


Рисунок. Осцилограми відповідей вентрального корінця у відповідь на супрамаксимальне подразнення дорсального корінця в умовах дії рилутеку (1), рилузолу (2) та амдифлузолу (3)

ється час зростання збуджуючого постсинаптичного потенціалу (ЗПСП) до рівня критичної деполяризації. Відомо, що «швидкі» ЗПСП опосередковуються через глутаматні нNMDA-рецептори [3]. Не виключено, що використані препарати блокують їх більшою мірою, ніж «повільні» ЗПСП, які також реалізуються через глутаматні, але вже NMDA-рецептори. Разом з тим, для з'ясування механізмів збільшення латентного періоду МР ВК потрібен більш детальний аналіз.

Оскільки в літературі є дані про місцево-анестезуючу дію

блокаторів глутаматної передачі [1], нами досліджено вплив одного із застосованих препаратів — рилутеку — на проведення збудження по нервових волокнах. Виявилось (табл. 3), що рилутек має невелику, але вірогідну блокуючу дію на проведення збудження по аферентних волокнах. Проте ступінь цієї блокади (близько 20 %) не можна порівняти зі ступенем зменшення синаптично викликаних МР ВК (більше 70 %). Цікаво, що на проведення збудження по еферентних волокнах рилутек мав ще менший вплив — через 30 хв ампліту-

да потенціалів дії волокон ВК вірогідно зменшувалася, але всього на 4 % (див. табл. 3).

### Висновки

Рилутек, рилузол та амдифлузол ефективно зменшують рефлекторне збудження мотонейронів, активованих моносинаптично. Дія рилузолу та амдифлузолу дещо слабша порівняно з рилутеком. Зменшення активації мотонейронів виникає перш за все через блокаду синаптичного проведення від волокон групи 1α. Значно меншою мірою активація мотонейронів зменшується через блокаду проведення збудження по аферентних волокнах моносинаптичної рефлекторної дуги.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. — СПб.: Нев. диалект, 2000. — 297 с.
2. Иванов Ю. И., Погорелюк О. Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1996. — 224 с.
3. Комиссаров И. В. Глутаматергические синапсы в свете концепции «химического супа» и познавательная деятельность // Нейрофизиология / Neurophysiology. — 2004. — Т. 36, № 2. — С. 161-172.
4. Макий Е. А., Неруш П. А., Родинский А. Г. Сегментарная реф-



лекторная активность в условиях су-  
перрефлексии, вызванной действи-  
ем веществ, которые повышают воз-  
будимость спинного мозга // Нейро-  
физиология / Neurophysiology. —  
2000. — Т. 32, № 2. — С. 120-127.

5. Науково-практичні рекоменда-  
ції з утримання лабораторних тва-

рин та роботи з ними / Ю. М. Коже-  
мякін, О. С. Хромов, М. А. Філонен-  
ко, Т. А. Сайретдінова. — К., 2002. —  
155 с.

6. Scarlato J. Amyotrophic lateral  
sclerosis from pathological mechanisms  
to patient care / J. Neurol. — 1997. —  
Vol. 224, Suppl. 2. — S. 1-2

7. Show P. J., Ince P. G. Glutama-  
te, excitotoxicity and amyotrophic la-  
teral sclerosis // J. Neurol. — 1997. —  
Vol. 244, Suppl. 2. — S. 3-14.

8. Willis W. O., Coggeshall R. E.  
Sensory mechanisms of the spinal  
cord. — N. Y., London: Plenum Press,  
1991. — 575 p.

УДК 613.472:615.9:661.185

О. В. Сіренко

## ВПЛИВ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ГЛІКОЛІВ НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНИЙ СТАТУС БІЛИХ ЩУРІВ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Медико-біологічні пробле-  
ми, що виникають внаслідок  
інтенсивного надходження у  
виробниче і навколишнє сере-  
довище продуктів хімічної про-  
мисловості, обумовлюють не-  
обхідність визначення безпеч-  
них для людини рівнів токсич-  
них агентів. Спектр досліджень  
профілактичної токсикометрії  
включає великий діапазон оці-  
нок органів, систем і функцій,  
але вивчення ендокринної си-  
стеми, яка має важливу роль  
у формуванні реактивності ор-  
ганізму в умовах ушкоджуючої  
дії хімічного агента, посідає про-  
відне місце в дослідженні го-  
меостазу.

До програми НДР «Наукове  
обґрунтування біохімічної моделі  
структурно-метаболических зру-  
шень в організмі внаслідок впли-  
ву екологічних чинників як про-  
гностичної основи донозологіч-  
них станів» (№ 0199V001767)  
входило вивчення ендокринної  
відповіді на вплив метилцело-  
зольву (МЦ), метилкарбітолу  
(МК) і гальмівної рідини «Роса»  
(ГР) на організм білих щурів в  
умовах хронічного експерименту.

З даних літератури відомо,  
що досліджувана група ксено-  
біотиків порушує окислюваль-  
но-відновні процеси, пригнічує  
антиоксидантну систему і про-  
цеси дихання та фосфорилу-  
вання [1; 2; 6]. Тим же часом  
здатність МЦ, МК і ГР спричи-

нювали гормональний дисба-  
ланс, який знижує резистент-  
ність організму до ушкоджую-  
чої дії ксенобіотиків, не дослі-  
джена. Відомо, що важливу  
роль у підтримці гомеостатич-  
ної рівноваги внутрішнього се-  
редовища в організмі відігра-  
ють тироксин ( $T_4$ ), трийодти-  
ронін ( $T_3$ ), тиреотропний гор-  
мон (ТТГ) і система забезпечен-  
ня їх регуляції — циклічний  
3,5-аденозинмонофосфат  
(цАМФ) і циклічний 3,5-гуано-  
зинмонофосфат (цГМФ), що є  
вторинними посередниками у  
визначенні механізмів дії гор-  
монів. Принцип дії цАМФ і  
цГМФ полягає у вибіркового  
фосфорилуванні функціональ-  
но важливих клітинних білків.  
Вплив гормону може спричи-  
нювати як стимуляцію, так і  
пригнічення аденілатциклази,  
що визначає рівень цАМФ,  
внаслідок чого змінюються син-  
тез білка і внутрішньоклітин-  
ний ферментний склад [3].

**Метою** роботи було вивчен-  
ня впливу ГР, МК і МЦ на стан  
гормонального статусу і вміст  
циклічних нуклеотидів, кате-  
холамінів та їх попередників у  
білих щурів в умовах хронічно-  
го експерименту.

### Матеріали та методи дослідження

Протягом 90 діб 5 груп не-  
плінних білих щурів обох ста-

тей (по 15 тварин) масою тіла  
( $190 \pm 10$ ) г одержували перо-  
ральню граничну і підпорогову  
дозу МК, МЦ та ГР (1/100 і  
1/1000  $LD_{50}$ ). Дослідження гор-  
монального статусу і цикліч-  
них нуклеотидів проводили  
радіоімунологічним методом з  
використанням наборів реак-  
тивів Інституту біоорганічної  
хімії АН Білорусі та фірми  
Amersham International (Вели-  
кобританія) відповідно. Викор-  
истовували конкурентні відно-  
сини трайсера і нерадіоактив-  
ного антигену в реакції з анти-  
тілами за допомогою рідинно-  
го сцинтиляційного лічильника  
СБС [4]. Після закінчення ек-  
сперименту тварин декапітува-  
ли під легким ефірним нарко-  
зом, виділяли головний мозок  
і печінку для визначення біо-  
генних моноамінів та їх попе-  
редників. Визначали вміст  
адреналіну (А), норадреналіну  
(НА), ДОФА, дофаміну (ДА),  
серотоніну, тирозину і трипто-  
фану за методом Y. Endo, Y.  
A. Ogura (1975) [5]. Використо-  
вували карбоксиметилцелю-  
лозу фірми Reanal, ємністю  
0,6–0,8 мекв/м для зв'язуван-  
ня біогенних моноамінів. Спек-  
трофлуориметричні дослідже-  
ння виконували на спектрофо-  
тометрі «Хітачі» MPF після ко-  
лонкової хроматографії за ка-  
лібрувальними кривими. Рівні  
серотоніну визначали при дов-

