

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616-088.9-099-092.9:543.395:577.175.82

ВПЛИВ ЛАПРОКСИДУ Л-303 НА СТАН НЕЙРОМЕДІАТОРІВ, РЕЦЕПТОРНИЙ АПАРАТ І СИСТЕМУ МЕДІАТОРНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ВНУТРІКЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ



Кучерявченко Марина,
shevtsova_marina@ukr.net

Кучерявченко М.О.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова: ксенобіотики, медіаторний каскад, біогенні аміни, гомеостаз, мембранотропна дія.

Вступ. Нормальна життєдіяльність організму характеризується ланцюгом адаптаційних реакцій, що спрямовані на збереження сталості внутрішнього середовища. У процесі еволюції сформувались і закріпились лише специфічні відповідні реакції на кожен із безчисельної множини подразнювачів фізіологічного або патологічного характеру. Скоріше можна думати про еволюційне закріплення відносно невеликої кількості елементарних стереотипних реакцій спрямованих на відновлення порушеного гомеостазу. В основі формування багатьох патологічних станів і хвороб лежить порушення метаболічних процесів, як результат зриву адаптаційно-приспосувальних реакцій спрямованих на збереження гомеостазу. При цьому, велика роль у підтримці сталості внутрішнього середовища організму належить гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі і, поєднаній з нею, симпато-адреналовій системі, які відіграють провідну роль у забезпеченні захисно-приспосувальних реакцій в умовах впливу несприятливих факторів. Відомо, що реалізація нейрон-гуморальних стимулів здійснюється через рецепторний ланцюг і вторинні медіаторні системи: аденілатциклаза (АЦ) → циклічний-3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) → цАМФ-залежна протеїнкіназа (ПК) → синтез та фосфорилування білків, а також гуанілатциклаза (ГЦ) → циклічний-3',5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ) → цГМФ-залежна протеїнкіназа → фосфорилування і синтез білків, які змінюють внутрішньоклітинний метаболізм і приймають участь у формуванні та забезпеченні гомеостатичної функції організму [1, 2, 3].

Зростаючі об'єми виробництва хімічної продукції, нових груп і класів ксенобіотиків створюють реальну загрозу здоров'ю населення. У зв'язку з цим, актуальним є вивчення патофізіологічних механізмів формування структурно-метаболічних порушень в організмі, що виникають внаслідок тривалого субтоксичного впливу хімічних сполук та патогенетичне обґрунтування принципів ранньої діагностики і корекції порушення гомеостатичної функції.

Враховуючи вищенаведене, метою роботи було дослідження впливу лапроксида Л-303 на реалізацію нейромедіаторних ефектів через циклазний каскад і систему "вторинних месенджерів" в умовах тривалого субтоксичного надходження до організму даного ксенобіотика.

Матеріали та методи дослідження. Програма дослідження передбачала вивчення впливу нового ксенобіотика – Лапроксида з молекулярною масою 303 (Л-303), що має хімічну назву тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріола на біогенні моноаміни та їх попередники, систему ГАМК / глутамат, параметри рецепторного зв'язування і внутрішньоклітинний медіаторний циклазний каскад в умовах субтоксичної тривалої дії на організм теплокровних тварин.

За результатами гострого експерименту Л-303 відноситься до малотоксичних речовин. Середньолетальна доза (ДЛ₅₀) для даного ксенобіотика була встановлена на рівні 5,75 г/кг маси тіла тварини.

Експерименти виконувались на статевозрілих білих щурах масою 180 – 200 г, яким перорально на протязі 45

діб натщесерце вводилась металевим зондом речовина у вигляді водних розчинів у дозах 1/100 і 1/1000 ДЛ₅₀. Всі етапи наукового експерименту виконувались у відповідності до правил гуманного ставлення до тварин і вимог “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються у науковому експерименті. – Страсбург, 1986.

Біогенні моноаміни у печінці і головному мозку (адреналін, норадреналін, серотонін та їх попередники – ДОФА, дофамін, триптофан) визначались за методом Y. Endo, Y. Ogura [4]. Для зв'язування моноамінів та їх попередників була використана карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) фірми “Reanal” ємністю 0,6- 0,3 мекв/г. Окислення досліджуваних субстратів проводили по G. Slabo та співавт. [5]. Дослідження рівнів моноамінів та їх попередників здійснювалось на спектрофотометрі МПР-4 фірми “Хітачі”, після колоночної хроматографії. Кількісний вміст оцінювався по калібрувальним кривим. Гама-аміномасляна кислота визначалась по E. Cormana, C. Vomes. G. Trolin [6], глутамінова по H.U. Bergmeyer, E. Bernt [7]. Нейромедіаторні амінокислоти гліцин, таурин, аспарат, глутамат визначались у плазмі крові хроматографічним методом на автоматичному аналізаторі амінокислот Т-339 (Чехословачія) по доданим інструкціям і порівняні із стандартними розчинами амінокислот по калібрувальним графікам. Вміст циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ) у мембранах синапсом головного мозку і мікросомах гепатоцитів печінки визначався радіоімунним методом за допомогою наборів реактивів фірми “Amersham” Великобританія [1, 2, 3]. Активність у головному мозку і печінці аденілат- і гуанілатциклази оцінювалось по накопиченню продуктів ферментативної реакції – цАМФ, цГМФ. Вміст білка визначався по Лоурі [8]. Активність фосфодіестерази (ФДЕ) визначалась по кількості неорганічного фосфату, який утворюється в реакції гідролізу цАМФ. Поглинання іонів Ca²⁺ мембранами клітин печінки і головного мозку досліджувалось радіоізотопним методом [3, 9].

Серед великої кількості хімічних сполук є такі, що володіють властивостями конкурентного зв'язування з гормонами, нейромедіаторами, порушуючи тим самим функцію рецепторного апарату. Це явилось підставою для включення до програми досліджень вивчення стану параметрів рецепторного зв'язування помічених агоністів і антагоністів C₁-, C₂-серотонінових, α₁-, α₂-, β-адрено-

рецепторів, D₂-дофамінових та глюкокортикоїдних рецепторів у різних органах і тканинах з використанням радіоізотопних методів [3, 8, 9]. Величину специфічного радіолігандного зв'язування оцінювали по різниці поміж загальним і неспецифічним зв'язуванням. Отримані результати аналізували в координатах Скетчарда. Кінетичні характеристики визначали у величинах Kg (рівноважна константа дисоціації) і V_{max} (кількість місць зв'язування) [3, 9].

Результати отриманих даних підлягали статистичному опрацюванню з використанням критерію Стьюдента-Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати дослідження біогенних моноамінів та їх попередників свідчили, що лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ₅₀ знижував у печінці вміст ДОФА, підвищував норадреналін, триптофан, серотонін та не впливав на дофамін, адреналін (табл. 1). В головному мозку спостерігалось підвищення дофаміну, норадреналіну, адреналіну, серотоніну. В цій дозі лапроксид не впливав на вміст попередників моноамінів у головному мозку (ДОФА, триптофан). Аналіз динаміки моноамінів та їх попередників вказує, що лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ₅₀ активує у печінці ерготропну і тропотропну функцію. Більш суттєвого значення набувають ці процеси у головному мозку, як захисно-приспосувальна реакція нервової тканини на пошкоджуючу дію ксенобіотика.

Велика роль в підтримці гомеостазу належить нейротрансмітерам – цАМФ та цГМФ. Відомий тісний зв'язок між вмістом нейромедіаторів і циклічними нуклеотидами. Виходячи із цього, суттєвий інтерес мало вивчення вмісту в органах і тканинах під впливом Л-303 “вторинних месенджерів”. Відомо, що будь який гормон, нейромедіатор, токсин, метаболіт обміну речовин впливає на клітину через систему циклічних нуклеотидів та впливає на механізми забезпечення процесів адаптації і гомеостазу. Внутрішньоклітинні медіатори оперативного реагують на підвищення вимог, що полягає в необхідності більш інтенсивного функціонування органів, систем або цілісного організму. Циклічні нуклеотиди виступають у якості ланцюга мобілізації внутрішніх резервів – перебудови метаболізму на новий більш високий рівень функціонування. Підвищення вмісту цАМФ – найбільш рання ознака стрес-реакції клітини. Тому, надмірна активація системи циклічних нуклеотидів часто призводить до розвитку патологічних процесів. Вплив Лапроксида Л-303 на циклічні

Таблиця 1.

Вплив лапроксида Л-303 на обмін біогенних моноамінів та їх попередників в печінці та головному мозку (мкг/г тканини)

Показники	Органи, M±m, ДЛ ₅₀					
	Печінка			Головний мозок		
	Контроль	1/100	1/1000	Контроль	1/100	1/1000
ДОФА	12,2±1,3	7,3±0,84*	13,4±1,56	3,7±0,42	3,6±0,32	3,5±0,37
Дофамін	6,3±0,48	5,4±0,38*	6,2±0,53	1,76±0,15	2,75±0,34*	1,82±0,23
Норадреналін	0,32±0,014	1,79±0,14*	0,34±0,02	0,85±0,07	2,84±0,26*	0,84±0,08
Адреналін	0,39±0,05	0,37±0,06*	0,37±0,06	0,14±0,02	0,25±0,04*	0,16±0,03
Триптофан	8,7±0,63	12,93±1,12*	8,5±0,74	5,6±0,64	6,1±0,48	5,3±0,48
Серотонін	5,4±0,47	8,6±0,65*	5,3±0,62	2,2±0,18	4,7±0,32*	2,3±0,26

Примітка: * – різниця виражена, p<0,05

нуклеотиди характеризувався динамічними змінами активності поєднаних систем: аденілатциклаза – цАМФ, гуанілатциклаза – цГМФ у різних органах і тканинах. Так, Лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ₅₀ знижував у головному мозку та печінці активність аденілатциклази і вмісту цАМФ та підвищував у цих органах гуанілатциклазу і цГМФ. Фосфодіестразна активність підвищувалась на фоні зростання інтенсивності поглинання іонів ⁴⁵Ca²⁺ мембранними фракціями клітин печінки і головного мозку (табл. 2).

Аналіз вказує, що Лапроксид Л-303 впливає на внутрішньоклітинні метаболічні процеси через систему пригнічення АЦ → цАМФ та активації ГЦ → цГМФ, що свідчить про значну напругу відновлювальних синтезів, як реакції на суттєві структурно-функціональні зміни у клітинному апараті. Результати дослідження дають змогу судити, що Лапроксиду Л-303 властиві мембранотропні ефекти, які поєднані з підвищенням швидкості старіння організму. У дозі 1/1000 ДЛ₅₀ тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріолу не впливає на нейромедіаторний обмін, циклазний каскад, систему “вторинних месенджерів” і внутріклітинний метаболізм.

Відомий тісний зв'язок між станом адренергічної і ГАМК-ергічної нейромедіаторними системами. Тому, в умовах тривалої субтоксичної дії ксенобіотиків значний інтерес представляє дослідження механізмів, що забезпечують рівновагу організму із навколишнім середовищем, його адаптацію та компенсацію втраченої функції. До таких метаболічних систем відноситься система глутамат / ГАМК. З ГАМК-ергічною системою пов'язують ефекти гальмування, тоді як з глутаматом – збудження. Переконаливо доказано взаємний вплив цих нейромедіаторів один на одного, наявність багатьох зв'язків з серотонін-, норадреналін-, дофамін-, адреналін-ергічними системами, які тісно поєднані з процесами забезпечення гомеостатичної

функції організму. Результати дослідження стану глутамат / ГАМК поєднаної метаболічної системи у печінці виявили зростання, як глутамату, так і ГАМК під впливом 1/100 ДЛ₅₀. Зовсім інша динаміка вмісту нейромедіаторів спостерігалась у головному мозку – глутамат знижувався, тоді як ГАМК підвищувався (табл. 3).

Оскільки, ці медіаторні системи тісно метаболічно поєднані, то співвідношення у печінці ГАМК / глутамат контрольної групи тварин складало 1 : 34,45, тоді як у експериментальних 1 : 63,03. Ці дані свідчать, що у печінці активовані ГАМК-ергічні впливи на метаболічні процеси, як результат підвищення захисно-приспосувальних і адаптаційних механізмів. У головному мозку контрольної групи тварин співвідношення ГАМК / глутамат було на рівні 1 : 9,63, тоді як під впливом 1/100 ДЛ₅₀ воно зростало до величин 1 : 128,11, що вказує на ще більш високий рівень захисних механізмів спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму. Дослідження свідчать, що активація гальмівних процесів, як у печінці, так і у головному мозку спрямована на підтримку гомеостазу.

Слід зазначити, що у плазмі крові визначалось зниження, як гальмівних нейромедіаторних амінокислот (гліцин, таурин), так і збуджувальних (аспартат, глутамат) під впливом 1/100 ДЛ₅₀, що може бути поєднано з підвищенням відновлювальних синтезів, спрямованих на підтримку гомеостазу в умовах токсифікації організму (табл. 4). Ці дані свідчать, що при субтоксичній дії лапроксидів на білих щурів, виникає глибока перебудова азотистого обміну, яка проявляється кількісними і якісними змінами пула вільних плазмових амінокислот.

Аналіз параметрів рецепторного зв'язування виявив, що Лапроксид Л-303 знижував спорідненість α₁-адренорецепторів до лігандів, як у печінці, так і у головному

Таблиця 2.

Вплив лапроксиду Л-303 на внутрішньоклітинний медіаторний циклазний каскад і систему “вторинних месенджерів”

Показники, органи	ДЛ ₅₀ , М±m		
	Контроль	1/100	1/1000
АЦ – головний мозок (нмоль цАМФ / мг білка · хв) + ізопротеринол + NaF	8,4±0,57 1,45±0,11 1,76±0,14	3,2±0,26* 0,73±0,08* 0,82±0,09*	7,9±0,63 1,47±0,15 1,65±0,18
АЦ – печінка (нмоль цАМФ / мг білка · хв) + ізопротеринол + NaF	2,4±0,17 2,8±0,24 4,3±0,28	1,33±0,16* 0,76±0,08* 2,65±0,24*	2,53±0,24 2,7±0,22 4,4±0,35
Поглинання ⁴⁵ Ca ²⁺ мембранами гепатоцитів (імп / хв · мг білка) - базальне - K ⁺ -стимульоване	5794,3±42,7 7264,8±57,3	9838,4±67,2* 12417,6±73,8*	6815,6±57,4 7310,5±65,8
Поглинання ⁴⁵ Ca ²⁺ мембранами клітин головного мозку (імп / хв · мг білка) - Базальне - K ⁺ -стимульоване	9430,7±48,6 15927,4±78,5	12580,4±67,3* 20787,4±88,6*	9385,6±52,7 16102,3±96,8
АЦ – кора головного мозку (нмоль цАМФ / мг білка · хв)	112,5±6,7	72,3±5,8*	107,4±8,6
цАМФ – кора головного мозку (фмоль / мг тканини)	480,6±9,3	236,7±8,4*	495,3±12,7
ГЦ – кора головного мозку (нмоль цГМФ / мг білка · хв)	0,77±0,08	2,43±0,17*	0,81±0,09
цГМФ – кора головного мозку (фмоль / мг тканини)	54,3±2,75	85,6±4,13*	52,6±3,65
ФДЕ – головний мозок (фмоль / мг білка · хв)	4,30±0,37	8,7±0,62*	4,53±0,46
ГЦ – печінка (нмоль цГМФ / мг білка · хв)	5,4±0,48	12,6±1,14*	6,10±0,57
ГЦ – головний мозок (нмоль цГМФ / мг білка · хв)	3,6±0,23	7,6±0,65*	3,8±0,34

Примітка: * – різниця виражена, p<0,05

мозку в порівнянні з групою контролю (табл. 5). Подібна динаміка спостерігалась і для β -адренорецепторів. Вплив Лапроксиду Л-303 на α_2 -адренорецептори проявлявся в зниженні рівноважної константи дисоціації та підвищенні кількості місць зв'язування радіоліганда, що вказує на зростання його спорідненості до даного типу рецепторів у довгастому мозку. Дослідження свідчать, що ксенобіотик по різному впливає на спорідненість і місця зв'язування радіолігандів до α_1 - і α_2 -адренорецепторів.

Що стосується кінетичних характеристик дофамінових рецепторів, слід зазначити, що лапроксид знижував рівноважну константу дисоціації і кількість місць зв'язування дофамінових рецепторів D_2 типу. Ці данні свідчать,

що ксенобіотик на фоні підвищення спорідненості радіоліганда до D_2 -рецепторів призводив до зменшення кількості місць його зв'язування у корі півкулі великого мозку. Однотипна характеристика кінетичних параметрів була властива для серотонінових рецепторів першого (C_1) і другого (C_2) типу у корі головного мозку. Ця реакція супроводжувалась зниженням рівноважної константи дисоціації і місць зв'язування серотонінових рецепторів.

Аналіз глюкокортикоїдних рецепторів другого типу виявив їх підвищення у печінці, мозочку, стовбурі мозку і корі півкулі великого мозку, відповідно на 66,6 %, 86,6 %, 95,08 % і 130,05 % у тварин які були токсифіковані 1/100 ДЛ₅₀ в порівнянні із групою контролю.

Таблиця 3.

Вплив лапроксиду Л-303 на глутамат / ГАМК-ергічну метаболічну систему в умовах підгострого експерименту

Група, ДЛ ₅₀	Печінка (нмоль / г тканини)		Головний мозок (нмоль / г тканини)	
	Глутамат	ГАМК	Глутамат	ГАМК
Контроль	0,92±0,08	31,7±2,14	2,72±0,24	26,2±2,4
1/100	1,45±0,16*	91,4±5,8*	1,38±0,12*	176,8±7,3*
1/1000	0,93±0,09	32,5±2,63	2,83±0,34	25,8±2,7

Примітка: * – різниця виражена, p<0,05

Таблиця 4.

Вміст збуджувальних і гальмівних амінокислот у плазмі крові білих щурів під впливом субтоксичної дози лапроксиду (нмоль / мл)

Показники	Група спостереження, ДЛ ₅₀ , M±m		
	Контроль	1/100	1/1000
Таурин	22,16±1,57	13,75±1,26*	23,27±0,84
Гліцин	49,54±3,68	31,16±2,58*	51,60±4,25
Аспаргата	4,23±0,43	2,38±0,32*	4,47±0,56
Глутамат	15,10±1,52	7,95±0,83*	15,84±1,63

Примітка: * – різниця виражена, p<0,05

Таблиця 5.

Вплив лапроксиду Л-303 на параметри рецепторного зв'язування

Показники, об'єкти дослідження			Група, ДЛ ₅₀ , M±m		
			Контроль	1/100	1/1000
Адренорецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), кора головного мозку	α_1	Кд	2,78±0,13	39,5±1,7*	2,62±0,17
		В max	0,64±0,05	1,4±0,12*	0,67±0,06
	β	Кд	1,7±0,08	24,3±1,5*	1,73±0,12
		В max	0,21±0,014	1,45±0,27*	0,24±0,06
Адренорецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), печінка	α_1	Кд	7,0±0,65	68,2±3,4*	7,15±0,74
		В max	0,58±0,06	1,3±0,14*	0,61±0,07
	β	Кд	4,2±0,35	40,2±1,6*	4,3±0,28
		В max	0,26±0,03	0,68±0,07*	0,28±0,04
Адренорецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), продовгуватий мозок	α_2	Кд	6,3±0,27	3,8±0,24*	6,4±0,35
		В max	0,06±0,003	0,45±0,03*	0,07±0,004
Дофамінові рецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), кора головного мозку	D_2	Кд	0,38±0,016	0,23±0,009*	0,42±0,017
		В max	81,4±3,5	56,1±2,7*	82,7±4,6
		В max	30,7±1,6	17,3±1,65*	28,6±1,73
Серотонінові рецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), кора головного мозку	C_1	Кд	1,83±0,09	1,4±0,08*	1,94±0,13
		В max	279,4±6,2	217,3±6,1*	281,5±7,6
		В max	0,46±0,012	0,17±0,005*	0,45±0,07
	C_2	Кд	0,46±0,012	0,17±0,005*	0,45±0,07
		В max	30,7±1,6	17,3±1,65*	28,6±1,73
		В max	30,7±1,6	17,3±1,65*	28,6±1,73
Глюкокортикоїдні рецептори другого типу (фмоль /мг білка)	Печінка	465,4±8,3	775,6±14,8*	472,3±9,2	
	Мозочок	487,6±11,5	910,3±17,2*	494,6±12,8	
	Стовбур мозку	920,3±42,4	1795,4±72,3*	935,3±16,4	
	Кора мозку	365,4±18,7	840,6±16,5*	358,2±14,6	

Примітка: * – різниця виражена, p<0,05

Висновок. Таким чином, Лапроксид Л-303 у субтоксичній дозі 1/100 ДЛ₅₀ при тривалому надходженні пероральним шляхом до організму здійснює глибоку перебудову систем регуляції внутрішньоклітинного метаболізму, порушуючи обмін нейромедіаторів, кінетичні характеристики параметрів рецепторного зв'язування радіолігандів на фоні пригнічення аденілатциклазного і активації гуанілатциклазного медіаторного каскаду, що віддзеркалює мембранотропну дію ксенобіотика та значну напругу адаптаційно-приспосувальних механізмів спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму. В 1/1000 ДЛ₅₀ лапроксид не впливає на системи регуляції внутрішньоклітинного метаболізму.

Рецензент: д.мед.н., професор Свінціцький А.С.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глозман, Ж.М. *Нейропсихологическая диагностика : качественная и количественная оценка данных* / Ж.М. Глозман. – Москва : Смысл, 2012. – 264 с.

2. Зайко С.Д. *Определение биогенных аминов в лабораторной практике* // Клинико-лабораторный консиліум. – 2009. – № 4 (29). – С. 54-60.

3. Таганович, А.Д. *Патологическая биохимия* / А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий, И.Л. Котович. – Москва : Бином, 2013. – 448 с.

4. Endo Y. *Rapid and simple determination of histamine and polyamines* / Y.Endo, Y. A. Ogura // Japan J. Pharmacol. – 1975. – № 25. – P.610-612.

5. Slabo G. *Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenalin and serotonin in the brain region* / G. Slabo, G.L. Kovacs, G.A. Telegdy // Acta Physiol. – 1983. – Vol. 61, № 1-2. – P.51-57.

6. Cormana E. *Purification of GABA on small columns of Dowex 50W: Combination with a Method for Separation of Biogenic Amines* / E. Cormana, C. Vomes, V.Trolin // Acta Pharm. et toxic. – 1980. – № 46. – P.235-240.

7. Bernt E., Bergmeyer H.U. *Methoden der enzymatischen analyse* / E. Bernt, H.U. Bergmeyer. – Berlin, 1970. –Bd.3 – S.1659-1665.

8. Цыганенко А.Я. *Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза* / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, К.М. Сокол [и др.]. – Белгород: Белвитамины, 2001. – 523 с.

9. Евдокимов В.И. *Влияние оксипропиридина на обмен нейромедиаторов у подопытных животных в условиях подострого токсикологического эксперимента* / В.И. Евдокимов, В.А. Телегин // Научные ведомости. – 2011. – № 4 (99), Вып. 13. – С. 132-135.

ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДА Л-303 НА СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ, РЕЦЕПТОРНЫЙ АПАРАТ И СИСТЕМУ МЕДИАТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Кучерявченко М.А.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Резюме. Установлено, что лапроксиду Л-303 в 1/100 ДЛ₅₀ свойственны мембранотропные эффекты, о чем свидетельствует снижение в головном мозге и печени активности аденілатциклазы и содержания цАМФ, и повышение активности гуанілатциклазы и цГМФ. Результаты исследования состояния глутамат/ГАМК метаболической системы в печени выявили увеличение, как глутамата, так и ГАМК, в то время как в головном мозге глутамат снижался на фоне повышения ГАМК. При исследовании плазмы крови было обнаружено снижение количества тормозных и возбуждающих аминокислот под влиянием лапроксида в 1/100 ДЛ₅₀, что может быть связано с повышением восстановительных синтезов направленных на поддержание гомеостаза в условиях токсификации организма. При изучении параметров рецепторного связывания отмечалось снижение константы диссоциации и количества мест связывания дофаминовых и серотониновых рецепторов.

Таким образом, можно сделать вывод, что лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ₅₀ осуществляет глубокую перестройку систем регуляции внутриклеточного метаболізма, нарушая обмен нейромедіаторов, кинетические характеристики параметров рецепторного связывания радиолигандов на фоне угнетения аденілатциклазного и активации гуанілатциклазного медіаторного каскада. В 1/1000 ДЛ₅₀ лапроксид не влиял на системы регуляции внутриклеточного метаболізма.

Ключевые слова: ксенобіотики, медіаторный каскад, биогенные амины, гомеостаз, мембранотропное действие.

THE EFFECT OF LAPROXIDE L-303 ON THE STATE OF NEUROMEDIATORS, RECEPTOR APPARATUS AND MEDIATOR REGULATORY SYSTEM OF INTRACELLULAR METABOLISM

M. Kucheravchenko

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Summary. Laproxide L-303 in 1/100 LD₅₀ was shown to exert membranotropic effects, which is indicated by a reduction in adenylate cyclase activity and cAMP contents, as well as an increase in guanylate cyclase and cGMP activity in the brain and liver. The assessment of glutamate/guanylate cyclase mediator cascade metabolic system condition in the liver showed an increase in both glutamate and guanylate cyclase mediator cascade, while in the brain glutamate was found to be decreasing in the settings of guanylate cyclase mediator cascade increase. Blood plasma assessment showed a decrease in the number of inhibitory and stimulatory amino acids under the influence of laproxide in 1/100 LD₅₀, which can be associated with an increase in reparatory syntheses aimed at homeostasis maintenance in body toxification. The study of receptor bonding indices showed a decrease in variable of dissociation and the number of dopamine and serotonin receptor bonding sites.

Therefore, it is possible to conclude that laproxide L-303 in 1/100 LD₅₀ is responsible for profound reconstruction of intracellular metabolism regulation systems, interfering with neuromediator exchange, kinetic characteristics of radioligand receptor bonding indices in the settings of inhibition of adenyle cyclase and activation of guanylate cyclase mediator cascade. In 1/1000 LD₅₀ laproxide was not found to have an effect on intracellular metabolism regulation systems.

Key words: Xenobiotics, mediator cascade, biogenic monoamines, homeostasis, membranotropic effect.