

УДК 616.8-092.9: 543.39

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3251595>

**РЕАЛІЗАЦІЯ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ ЕФЕКТИВ ЧЕРЕЗ
ЦИКЛАЗНИЙ КАСКАД І СИСТЕМУ „ВТОРИННИХ
МЕСЕНДЖЕРІВ” В УМОВАХ ТРИВАЛОГО СУБТОКСИЧНОГО
ВПЛИВУ ЛАПРОКСИДУ**

Кучерявченко М.О.

Харківський національний медичний університет

Shevtsova_marina@ukr.net

**РЕАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ЧЕРЕЗ
ЦИКЛАЗНЫЙ КАСКАД И СИСТЕМУ «ВТОРИЧНЫХ
МЕССЕНДЖЕРОВ» В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО
СУБТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАПРОКСИДА**

Кучерявченко М.А.

Харьковский национальный медицинский университет,

Shevtsova_marina@ukr.net

**REALIZATION OF NEUROTRANSMITTER EFFECTS THROUGH THE
CYCLASE CASCADE AND THE SYSTEM “SECONDARY
MESSENGERS” UNDER THE CONDITIONS OF PROLONGED
SUBTOXIC EFFECTS LAPROXIDE**

Kucheriavchenko M.

Kharkov National Medical University, Shevtsova_marina@ukr.net

Summary/Резюме

The article deals with the study of impact, exerted by laproxide L-303 (triglycidyl polyoxipropylentriol ether) in 1/100 and 1/1000 LD50 on receptor bonding indices and intracellular mediator cyclase cascade in the settings of subtoxic continuous exposure on the body of homoeothermic animals. 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. 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 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.

Keywords: *Xenobiotics, mediator cascade, homeostasis, membranotropic effect.*

В роботі було вивчено вплив лапроксида Л-303 (тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріола) в 1/100 і 1/1000 ДЛ50 на параметри рецепторного зв'язування і внутрішньоклітинний медіаторний циклазний каскад в умовах субтоксичної тривалої дії на організм теплокровних тварин. Встановлено, що лапроксиду Л-303 в 1/100 ДЛ50 властиві мембранотропні ефекти, про що свідчить зниження в головному мозку і печінки активності аденілатциклази і вмісту цАМФ, і підвищення активності гуанілатциклази і цГМФ. Таким чином, можна зробити висновок, що лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ50 здійснює глибоку перебудову систем регуляції внутрішньоклітинного метаболізму, порушуючи кінетичні характеристики параметрів рецепторного зв'язування радіолігандів на тлі пригнічення аденілатциклазного і активації гуанілатциклазного медіаторного каскаду. У 1/1000 ДЛ50 лапроксид не впливав на системи регуляції внутрішньоклітинного метаболізму.

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

В работе было изучено влияние лапроксида Л-303 (триглицидиловый эфир полиоксипропилентриола) в 1/100 и 1/1000 ДЛ50 на параметры рецепторного связывания и внутриклеточный медиаторный циклазный каскад в условиях субтоксического длительного действия на организм теплокровных животных. Установлено, что лапроксиду Л-303 в 1/100 ДЛ50 свойственны мембранотропные эффекты, о чем свидетельствует снижение в головном мозге и печени активности аденилатциклазы и содержания цАМФ, и повышение активности гуанилатциклазы и цГМФ. Таким образом, можно сделать вывод, что лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ50 осуществляет глубокую перестройку систем регуляции внутриклеточного метаболизма, нарушая кинетические характеристики параметров рецепторного связывания радиолигандов на фоне угнетения аденилатциклазного и активации гуанилатциклазного медиаторного каскада. В 1/1000 ДЛ50 лапроксид не влиял на системы регуляции внутриклеточного метаболизма.

Ключевые слова: ксенобиотики, медиаторный каскад, гомеостаз, мембранотропное действие.

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'-аде-

нозинмонофосфат (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 ксенобіотику.

Матеріали та методи дослідження.

Програма дослідження передбачала вивчення впливу нового ксенобіотику — 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 (DL_{50}) для даного ксенобіотику 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 и 1/1000 DL_{50} . 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.

Вміст циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ) у мембранах синапсом головного мозку і мікросомах гепатоцитів печінки визначався радіоімун-

ним методом за допомогою наборів реактивів фірми „Amersham” Великобританія [2, 4]. Активність у головному мозку і печінці аденілат- і гуанілатциклази оцінювалось по накопиченню продуктів ферментативної реакції — цАМФ, цГМФ. Вміст білка визначався по Лоурі [2, 5]. Активність фосфодіестерази (ФДЕ) визначалась по кількості неорганічного фосфату, який утворюється в реакції гідролізу цАМФ. Поглинання іонів Ca^{2+} мембранами клітин печінки і головного мозку досліджувалось радіоізотопним методом [2, 6].

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

Результати досліджень та їх обговорення.

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 оперативно 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 нуклео-

Таблиця

Вплив лапроксида 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	3,2 ± 0,26*	7,9 ± 0,63
АЦ — печінка (нмоль цАМФ/мг білка • хв) + ізопротеринол + NaF	1,45 ± 0,11 1,76 ± 0,14	0,73 ± 0,08* 0,82 ± 0,09*	1,47 ± 0,15 1,65 ± 0,18
Поглинання ⁴⁵ Са ²⁺ мембранами гепатоцитів (імп / хв • мг білка) - Базальне - К ⁺ -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 Са ²⁺ мембранами клітин головного мозку (імп / хв • мг білка) - Базальне - К ⁺ -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

тиди 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. Фосфодієстразна активність підвищувалась на фоні зростання інтенсивності поглинання іонів ⁴⁵Са²⁺ мембранними

фракціями клітин печінки і головного мозку (табл.).

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 внутрішньоклітинний метаболізм.

Висновок

Таким чином, Лапроксид Л-303 у субтоксичній дозі 1/100 ДЛ₅₀ при тривалому надходженні пероральним шляхом до організму здійснює глибоку пе-

ребудову систем регуляції внутрішньоклітинного метаболізму, порушуючи 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.

Література

1. Глозман, Ж.М. Нейропсихологическая диагностика: качественная и количественная оценка данных / Ж.М. Глозман. — Москва: Смысл, 2012. — 264с.
2. Таганович, А.Д. Патологическая биохимия / А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий, И.Л. Котович. — Москва: Бином, 2013. — 448 с.
3. Endo Y. Rapid and simple determination of histamine and polyamines / Y.Endo, Y. A.

- Ogura // Japan J. Pharmacol. — 1975. — №25. — P.610-612.
4. 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.
5. 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.
6. Bernt E., Bergmeyer H.U. Methoden der enzymatischen analyze / E. Bernt, H.U. Bergmeyer. — Berlin, 1970. —Bd.3 — S.1659-1665.
2. Taganovich A.D., Oletskiy E.I., Kotovich I.L. 2013, « Pathological biochemistry», Moskow: Binom, p. 448 (in Russian).
3. Endo Y., Ogura Y.A. 1975, «Rapid and simple determination of histamine and poliamines», Japan J. Pharmacol, №25, pp.610-612.
4. Slabo G., Kovacs G.L., Telegdy G.A 1983, «Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenalin and serotonin in the brain region», Acta Physiol., Vol. 61, №1-2, pp. 51-57.
5. Cormana E., Vomes C., Trolin V. 1980, «Purification of GABA on small columns of Dowex 50W: Combination with a Method for Separation of Biogenic Amines», Acta Pharm. et toxic., №46, pp. 235-240.
6. Bernt E., Bergmeyer H.U. 1970, « Methods of enzymatic analysis », Berlin, Vol. 3, pp.1659-1665.

References

1. Glozman G.M. 2012, «Neuropsychological diagnostics: qualitative and quantitative evaluation of data», Moscow: Meaning, 2012, p. 264 (in Russian).

*Впервые поступила в редакцию 02.04.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 57.084.1: [599.323.45+612.397]

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3251599>

ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ЩУРІВ ПІСЛЯ ХАРЧУВАННЯ РІЗНИМИ ЖИРАМИ

Макаренко О.А.¹, Сьомік Л.І.¹, Левицький А.П.²

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, Одеса, Україна

²Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, Україна, flavan.ua@gmail.com

ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС ПОСЛЕ ПИТАНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ЖИРАМИ

Макаренко О.А.¹, Сёмик Л.И.¹, Левицкий А.П.²

¹Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, Одесса, Украина

²Государственное учреждение «Институт стоматологии челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, Украина, flavan.ua@gmail.com

RATS EMOTIONAL-BEHAVIORAL REACTIONS AFTER FOOD OF DIFFERENT FATS

Makarenko O. A.¹, Semik L. I.¹, Levitsky A. P.²

¹Odessa National Mechnikov University, Odessa, Ukraine

²Institute of Stomatology and maxillo-facial surgery National Academy of Medical Science of Ukraine, Odessa, Ukraine