



•Փորձարարական և տեսական հոդվածներ• Экспериментальные и теоретические статьи•
•Experimental and Theoretical articles•

Биолог. журн. Армении, 3 (61), 2009

ПРОТЕКЦИЯ ЙОДМЕТИЛАТОМ 2 – (ДИМЕТИЛАМИНО) ЭТИЛОВОГО ЭФИРА N – (N – МЕТОКСИБЕНЗОИЛ) – DL – ФЕНИЛАЛАНИНА ИЗМЕНЕНИЙ ВЫЗВАННОЙ АКТИВНОСТИ ПОВРЕЖДЁННЫХ ТРАВМОЙ ОДИНОЧНЫХ ИНТЕРНЕЙРОНОВ СПИННОГО МОЗГА КРЫС

Т.С. ХАЧАТРЯН¹, В.О. ТОПУЗЯН², И.Р. КАРАПЕТЯН²,
Т.К. КИПРИЯН¹

¹Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА,

²Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА

Обсуждается вопрос применения йодметилата 2–(диметиламино) этилового эфира N–(n–метоксибензоил)–DL–фенилаланина у крыс с левосторонней латеральной гемисекцией спинного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о стойком протекторном эффекте, оказываемым йодметилатом 2–(диметиламино) этилового эфира N–(n–метоксибензоил)– DL–фенилаланина на вызванную активность одиночных интернейронов спинного мозга у крыс с левосторонней латеральной гемисекцией. Регистрация и анализ вызванной активности одиночных интернейронов спинного мозга проводили посредством специальных программ в режиме on-line.

Интернейроны – спинной мозг – вызванная активность – йодметилат 2–(диметиламино) этиловый эфир N–(n–метоксибензоил)–DL– фенилаланина – гемисекция

Ուսումնասիրվել է յոդմեթիլատ 2–(դիմեթիլամինո) էթիլ N–(n–մետոքսիբենզոիլ)–DL–ֆենիլալանինի էթերի ազդեցությանը առնետների ողնուղեղի ձախակողմյան կիսահատման ժամանակ: Ստացված արդյունքները ցույց են տալիս յոդմեթիլատ 2–(դիմեթիլամինո) էթիլ N–(n–մետոքսիբենզոիլ)–DL–ֆենիլալանինի էթեր ստացող առնետների մոտ ողնուղեղի առանձին ինտերնեյրոնների հրահրված ակտիվության զգալի բարելավումը: Ողնուղեղի առանձին ինտերնեյրոնների հրահրված ակտիվության գրանցումը կատարված էր on-line ռեժիմում:

Ինտերնեյրոններ – ողնուղեղ – հրահրված ակտիվություն – յոդմեթիլատ-2–(դիմեթիլամինո) էթիլ-N–(n–մեթոքսիբենզոիլ)-DL–ֆենիլալանինի էթեր – կիսահատում

In these series of investigations the issue of the use of iodmethyrate 2 – (dimethylamino) ethyl N – (n – metoxybenzoil) – DL – fenylalanin ester on rats with the left – side lateral hemisection of spinal cord is discussed. The obtained results show the strong, protective effect of iodmethyrate 2 – (dimethylamino) ethyl N – (n – metoxybenzoil) – DL – fenylalanin ester on rats spinal cord single interneurons evoked activity on animals with left – side lateral hemisection.

The recording and analysis of the evoked activity of single interneurons of spinal cord is done by means a special software in on – line mode.

*Spinal cord – evoked activity – iodmethyllate 2 – (dimethylamino) ethyl
N – (n – metoxybenzoil) – DL – fenylalanin ester – hemisection*

Известно, что состояние восстановительных процессов при повреждении спинного мозга у млекопитающих при воздействии различных гормонов и ферментов является одним из актуальнейших вопросов современной биологии и медицины [1, 2]. В связи с отмеченным стойкость соматических и вегетативных нейрогенных нарушений является причиной инвалидизации большинства больных с поражением спинного мозга (СМ) и нарушением проводимости нервных импульсов [3]. В коррегировании последних немаловажна роль эфиров холина, в частности ацетилхолина (АХ), заслуживающего внимания с точки зрения особенностей его синтеза и биологической активности [4]. Согласно результатам исследований последних лет [6–8], холиновыми эфирами осуществляется ряд важнейших функций в организме человека и животных. Вместе с тем продолжают отсутствовать сведения относительно действия эфиров холина на интернейроны (ИН) СМ при латеральной его гемисекции.

Исходя из поиска оптимальных средств, стимулирующих и благоприятствующих росту волокон повреждённых путей СМ и с учётом вышеотмеченных особенностей холиновых эфиров, нами предпринята попытка исследовать действие одного из холиновых эфиров: йодметилата 2–(диметиламино) этилового эфира N-(n–метоксибензоил)–DL–фенилаланина (ДЭФ), синтезированного в Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА под руководством д. х. н. Топузяна В. О., на одиночные ИН СМ крыс в норме и при его экспериментальных повреждениях типа гемисекции (ГМС).

Материал и методика. Эксперименты проведены на 30 белых крысах – самцах, массой 220–230 г в 3 подопытных группах по 10 экз.: 1. интактные животные; 2. животные с левосторонней латеральной ГМС СМ на уровне Т8–Т9; 3. животные с левосторонней латеральной ГМС СМ на уровне Т8–Т9, получавшие в место повреждения СМ в течение 1 месяца ДЭФ в дозе 200 мкг/кг массы тела индивидуально. Оптимальная дозировка ДЭФ предпринята, исходя из токсичности данного препарата, с учётом интенсивности спинномозгового повреждения. Электрофизиологические эксперименты проводили после клинических наблюдений и дачи препарата подопытным животным. В ответ на раздражение седалищного нерва производили экстраклеточную регистрацию вызванной электрической активности (ВА) данного ИН. Отведение активности исследуемых ИН проводили стеклянными микроэлектродами с диаметром кончика 1–2 мкм, заполненными 2М раствором NaCl, в дорзовентральном направлении в сером веществе передних рогов поясничного отдела СМ в области ИН. Регистрацию ВА ИН проводили с помощью специально разработанной программы, обеспечивающей в режиме on–line селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации спайков с последующим построением кумулятивной импульсной диаграммы для выбора необходимого режима записи одиночного ИН. Анализ полученных данных осуществляли по специально разработанному алгоритму [5].

Результаты и обсуждение. На рис. 1 приведены примеры кумулятивных (рис. 1, пункты 1–3, а, б) и суммированных (рис. 1, пункты 1–3, в) престимульных и постстимульных диаграмм ВА одиночного ИН СМ (глубина 1100 мкм) у intactных животных (пункт 1, а, б, в); у животных с ГМС СМ (глубина 1100 мкм, пункт 2, а, б, в); у животных с ГМС СМ, получавших ДЭФ в течение 1 мес в место повреждения СМ в дозе 200 мкг/кг индивидуально (глубина 1100 мкм, пункт 3, а, б, в).

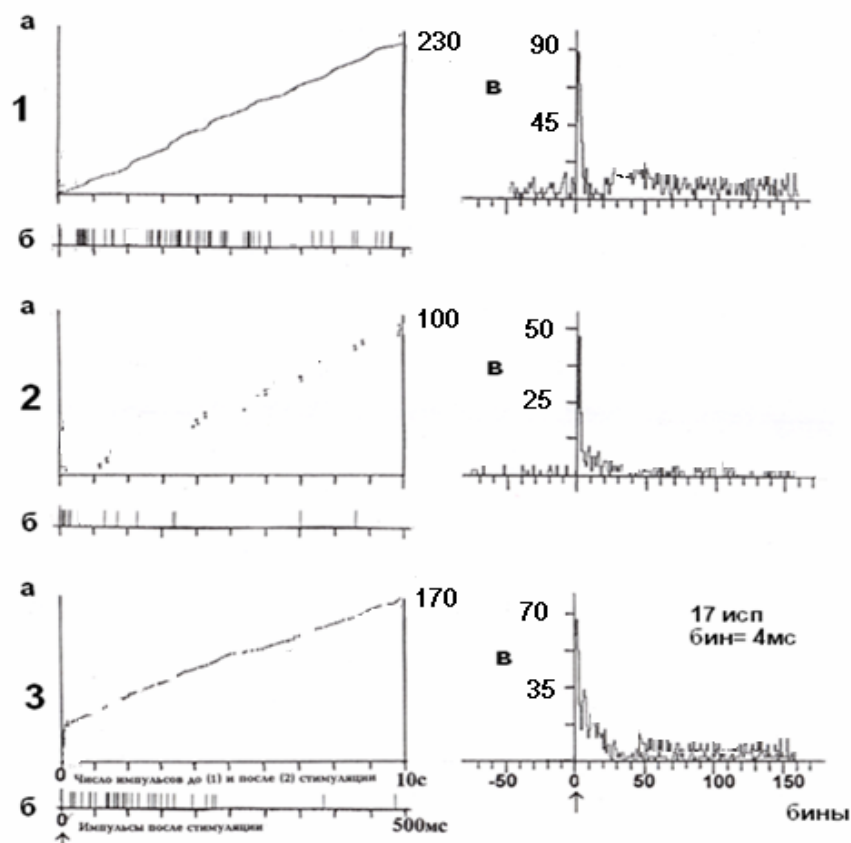


Рис. 1. Кумулятивные (а) и суммированные (в) пре- и постстимульные диаграммы внеклеточной вызванной активности одиночного интернейрона (глубина 1100 мкм) дорсального рога спинного мозга крыс в норме (рис. 1, пункт 1 а, б, в); одиночного интернейрона (глубина 1100 мкм) дорсального рога спинного мозга крыс при его левосторонней латеральной гемисекции (рис. 1, пункт 2 а, б, в) и одиночного интернейрона (глубина 1100 мкм) дорсального рога спинного мозга у крыс, получавших в течение 1 мес ежедневно инъекции йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира N-(п-метоксибензоил)-DL-фенилаланина в место повреждения (рис. 1, пункт 3 а, б, в). На “а”: ордината – число импульсов до и после стимуляции нерва, абсцисса – время регистрации импульсного потока. На “б”: картина импульсного потока после стимуляции нерва в избранном интервале времени. На “в”: ордината – процент импульсов (в бинах) от числа проб, абсцисса – последовательность бинов

Как видно из рис., последствия спинномозгового повреждения проявляются в виде урежения вызванной пачечной активности одиночного ИН по сравнению с нормой.

Данный эффект хорошо виден на кумулятивной престоимой диаграмме (рис. 1, пункт 2, а), где имеет место уменьшение числа импульсов в пачке, и на престоимой части суммированной (17 исп.) диаграммы (рис. 1, пункт 2, в). Что касается постстимульного ответа ИН, очевидно также урежение вызванного импульсного потока (рис. 1, пункт 2, б). После введения ДЭФ у крыс с ГМС СМ происходит резкое учащение как престоимой, так и постстимульной активности ИН, сопровождающееся исчезновением пачечной активности (рис. 1, пункт 3, а, б, в) и приближающееся по своим показателям к картине ВА у интактных животных (рис. 1, пункт 1, а, б, в).

Анализируя проведенные исследования, можно прийти к выводу о том, что в целом имеется положительный эффект от применения ДЭФ при органических повреждениях СМ у крыс и наблюдается наличие стойких результатов. Проведенные эксперименты позволяют считать, что после ГМС СМ на уровне Т8–Т9 наблюдается картина постепенной нормализации нарушений опорно–локомоторных функций, и нагляднее всего это проявляется у крыс 3–й группы (в течение 18–20 дней). Таким образом, полученные результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективном действии ДЭФ на ВА одиночных ИН СМ при его органических повреждениях. Результаты ранее проведенных исследований действия холиновых производных [9–12], а также настоящие данные по изучению действия ДЭФ на ВА одиночных ИН поврежденного СМ позволяют заключить о протекторном действии ДЭФ в условиях ГМС СМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреасян А.С., Матинян Л. А, Хачатрян Т.С.* Вестник МАНЭБ, 3, 142–145, 2004.
2. *Андреасян А.С., Хачатрян Т.С.* Вестник МАНЭБ, 8, 7, 206–210, 2003.
3. *Андреасян А.С., Хачатрян Т.С.* Вестник МАНЭБ, 12, 4, 207–209, 2007.
4. *Мнджоян О. Л., Топузян В. О. Ж.* Успехи химии, L, вып. 12, с. 2198–2211, 1981.
5. *Хачатрян Т.С.* Биолог. журн. Армении, 59, 3–4, 198–202, 2007.
6. *Brown M., Davies I.M., Moffat C.F., Redshaw J., Craft J.A.* J. Mar. Environ. Res., 3, № 57, pp. 155–169, 2004.
7. *Di Venosa G., Hermida L., Battle A., Fukuda H., Defain M.V., Mamone L., Rodriguez L., MacRobert A., Casas A.* J. Photochem. Photobiol., 1, № 92, pp. 1–9, 2008.
8. *Eibl K.H., Lewis G.P., Betts K., Linberg K.A., Gandorfer A., Kampik A., Fisher S.K.* J. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 3, № 48, pp. 1305–1311, 2007.
9. *Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Astryan R.* J. Chem. Biol. Interact., 1, № 171, pp. 108–116, 2008.
10. *Holmes–McNary M.Q., Cheng W.L., Mar M.H., Fussel S., Zeisel S. H.* J. Am. J. Clin. Nutr., 4, № 64, , pp. 572–576, 1996.
11. *Masson P., Froment M.T., Gillon E., Nachon F., Lockridge O., Schopfer L. M.* J. Biochim. Biophys. Acta, 1, № 1774, pp. 16–34, 2007.
12. *Rouleau P., Unq R.V., Lapointe N.P., Guertin P.A.* J. Neurotrauma, 2, № 24, pp. 367–378, 2007.

Поступила 02.03.2009.