

УДК 612. 83: 612. 014. 42; 612. 434. 14

Роль йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира N-бензоил - DL-валина в изменении внеклеточной фоновой электрической активности одиночных мотонейронов спинного мозга крыс при латеральной гемисекции

Т. С. Хачатрян², И. Р. Карапетян¹, В. О. Топузян¹

*¹Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
НАН РА*

*²Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26*

Ключевые слова: йодметилат 2-(диметиламино) этилового эфира N-бензоил -DL-валина, гемисекция, мотонейроны, спинной мозг, фоновая активность, программный анализ, скользящая частота, сериальные гистограммы, межимпульсные интервалы

На данном историческом этапе проблема состояния восстановительных процессов при повреждениях спинного мозга (СМ) у млекопитающих при воздействии различных биологически активных препаратов является одним из актуальнейших вопросов современной биологии и медицины [1,2]. Однако стойкость соматических и вегетативных нейрогенных нарушений является причиной инвалидизации большинства больных с поражением СМ, во время которых нарушается проведение нервных импульсов [3, 11, 12]. Наши предыдущие исследования были направлены на поиск оптимальных средств, стимулирующих и благоприятствующих росту волокон повреждённых путей СМ [6 – 9]. Общеизвестно, что в корригировании соматических и нейрогенных нарушений значительна роль эфиров холина, заслуживающих существенного внимания с точки зрения особенностей их синтеза и биологической активности. Согласно результатам исследований [16,17], холиновыми эфирами осуществляется ряд важнейших функций в растительных и животных организмах. Вместе с тем не имеется сведений относительно применения эфиров холина при спинномозговых повреждениях различной степени выраженности и результатов их действия на мотонейроны (МН) СМ.

В данных сериях экспериментальных исследований было проведено изучение влияния йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира N-бензоил-DL-валина (ДЭВ) на изменение внеклеточной фоновой электрической активности (ФА) повреждённых травмой (левосторонняя латеральная гемисекция-ГМС) МН СМ у крыс. ДЭВ использовался нами в качестве стимулятора обменных процессов в повреждённых клетках, со стимуляцией роста аксонов, по которым восстанавливалась проводимость импульсов от периферии к коре головного мозга.

Материал и методы

Холиновый эфир ДЭВ получен согласно [13]. Электрофизиологические эксперименты поставлены на 30 белых крысах-самцах массой 200 – 210 г, разделённых на три подопытные группы (в каждой группе по 10 экземпляров): первая – интактные животные; вторая – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ на уровне Т8 – Т9, не получавшие после операции инъекций ДЭВ в место повреждения; третья – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ на уровне Т8 – Т9, получавшие в течение 1 месяца ежедневно инъекции ДЭВ в место повреждения СМ (дозировка – 200 мкг/кг массы животного, индивидуально). После проведения клинических наблюдений и дачи препаратов на всех группах животных были поставлены электрофизиологические эксперименты. Микроэлектрофизиологическими методами производили экстраклеточную регистрацию ФА одиночных МН СМ крыс. Отведение активности исследуемых мотонейронов проводили стеклянным микроэлектродом с диаметром кончика 1 – 2 мк, заполненным 2М раствором NaCl. Регистрацию ФА МН проводили с помощью специально разработанной математической программы, обеспечивающей в режиме on-line селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации спайков и последующим построением кумулятивной импульсной гистограммы для выбора необходимого режима записи ФА одиночного МН. Анализ полученных данных осуществляли по алгоритму, подробно описанному в наших предыдущих статьях [4]. Более подробно с программной методикой наших экспериментов можно ознакомиться в наших работах [10,14].

Результаты и обсуждение

На рисунке демонстрируется пример кумулятивной (рисунок, а) и суммированной (рисунок, в) гистограмм ФА одиночного МН СМ (глубина 1200 мк) в норме (рисунок, график 1, а, б, в); у животных второй группы (глубина 1200 мк, рисунок, график 2, а, б, в) и у животных третьей группы (глубина 1200 мк, рисунок, график 3, а, б, в). Как

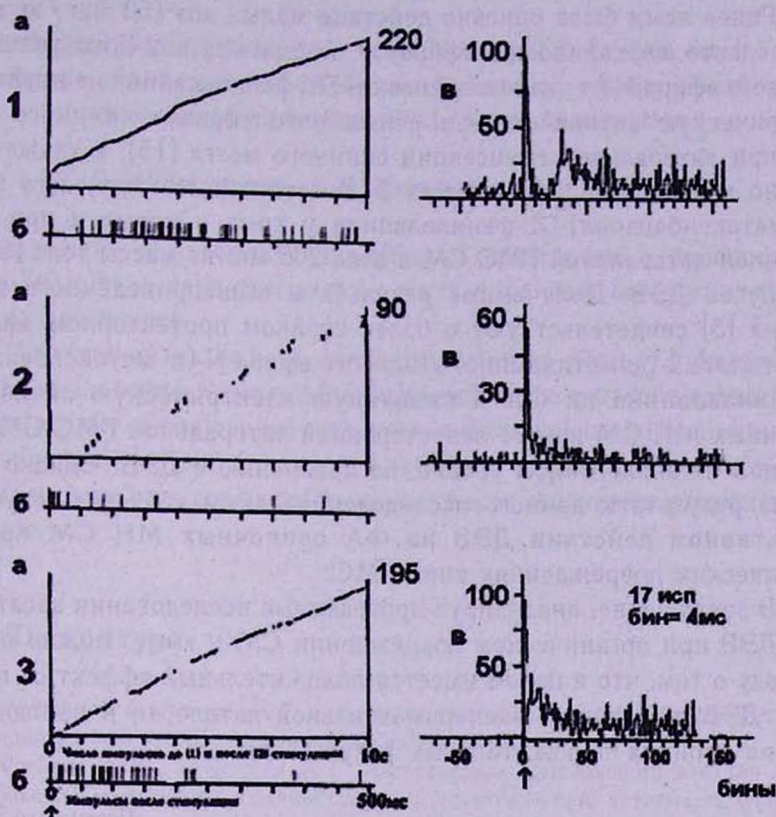


Рисунок. Внеклеточная фоновая электрическая активность одиночного мотонейрона спинного мозга крыс в норме (1, а, б, в); одиночного мотонейрона спинного мозга крыс при левосторонней латеральной гемисекции спинного мозга (2, а, б, в) и одиночного мотонейрона спинного мозга у крыс с левосторонней латеральной гемисекцией спинного мозга, получавших в течение 1 месяца ежедневно внутримышечные инъекции йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира N-бензоил -DL-валина (3, а, б, в). На «а»: ордината – число импульсов, абсцисса – время регистрации импульсного потока. На «б»: картина импульсного потока в избранном интервале времени. На «в»: ордината – процент импульсов (в бинах) от числа проб, абсцисса – последовательность бинов. Глубина отведения 3 мотонейронов – 1200 микрон

видно из рисунка, последствия спинномозгового повреждения проявляются в виде урежения ФА одиночного МН по сравнению с нормой. Данный эффект хорошо виден на кумулятивной гистограмме (рисунок, график 2, а), где имеет место уменьшение числа импульсов в пачке; и на суммированной (17 исп.) гистограмме (рисунок, график 2, в). На данном рисунке видно, что после применения ДЭВ происходит резкое учащение ФА МН, сопровождающееся частичным исчезновением пачечной активности одиночных МН СМ (рисунок, график 3, а, б, в).

Ранее нами было описано действие малых доз (50 мкг/кг массы тела) одного из холиновых эфиров – йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира N-(п-метоксибензоил)-DL-фенилаланина на вызванную электрическую активность одиночных мотонейронов спинного мозга крыс при латеральной гемисекции спинного мозга [15], а также было изучено воздействие йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира N-(п-метоксибензоил)-DL-фенилаланина у крыс в норме и при левосторонней латеральной ГМС СМ в дозе 200 мкг/кг массы тела [5], как и в случае ДЭВ. Полученные результаты вышеприведённого исследования [5] свидетельствуют о более стойком протекторном эффекте йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира N-(п-метоксибензоил)-DL-фенилаланина на ФА и вызванную электрическую активность одиночных МН СМ крыс с левосторонней латеральной ГМС СМ, проведённой на аналогичном уровне, по сравнению с ДЭВ. Однако полученные результаты данного исследования также свидетельствуют об эффективном действии ДЭВ на ФА одиночных МН СМ при его органических повреждениях типа ГМС.

В заключение, анализируя проведённые исследования касательно роли ДЭВ при органическом повреждении СМ у крыс, можно прийти к выводу о том, что в целом имеется положительный эффект от применения ДЭВ при данной экспериментальной патологии и наблюдается наличие стойких положительных результатов.

Поступила 21.12.09

Յոդմեթիլատ 2 - (դիմեթիլամինո) էթիլ N - բենզոիլ - D L -վալինի եթերի դերը առնետների ողնուղեղի արտաբջջային ֆոնային էլեկտրական ակտիվության փոփոխության մեջ լատերալ կիսահատման ժամանակ

S.U. Խաչատրյան, Ի.Ռ. Կարապետյան, Վ.Օ. Թոփուլյան

Ուսումնասիրվել է յոդմեթիլատի 2 - (դիմեթիլամինո) էթիլ N-բենզոիլ-DL-վալինի եթերի ազդեցությունը առնետների ողնուղեղի առանձին մոտոնեյրոնների արտաբջջային ֆոնային էլեկտրական ակտիվության փոփոխության վրա նորմայում և ողնուղեղի լատերալ կիսահատման ժամանակ: Ստացված արդյունքները ցույց են տալիս տվյալ քիմիական միացությունը ստացող առնետների մոտ ողնուղեղի առանձին մոտոնեյրոնների արտաբջջային ֆոնային էլեկտրական ակտիվության ստույգ բարելավում:

Ողնուղեղի առանձին մոտոնեյրոնների էլեկտրական ակտիվության գրանցումը կատարվել է համակարգչային հատուկ ծրագրերով on-line ռեժիմում:

Iodmethylate 2-(dimethylamino) ethyl N-benzoil-D L-valin ester role in the change of extracellular background electrical activity of rat spinal cord single motoneurons at lateral hemisection

T. S. Khachatryan, I. R. Karapetyan, V. O. Topuzyan

In a series of experiments the effect of iodmethylate 2-(dimethylamino) ethyl N-benzoil-D L-valin ester on rats in norm and at lateral hemisection of spinal cord was investigated.

The obtained results have shown the protective effect of iodmethylate 2-(dimethylamino) ethyl N-benzoil-D L-valin ester on the extracellular background electrical activity of single spinal motoneurons of rats with lateral hemisection. The registration and analysis of the evoked activity of single motoneurons of spinal cord of rats have been conducted by means of special computer programs in on-line mode.

Литература

1. *Андреасян А. С., Хачатрян Т. С.* Влияние лидазы на проводимость повреждённого спинного мозга. *Ж. Вестник МАНЭБ*, 2003, т. 8, 7, с. 206 – 210.
2. *Андреасян А. С., Хачатрян Т. С.* Исследования комплексного влияния лидазы, тироксина и структурированной воды на электрическую активность одиночных пирамидных нейронов коры больших полушарий головного мозга крыс до и после гемисекции спинного мозга. *Ж. Вестник МАНЭБ*, 2007, т. 12, 4, с. 207 – 209.
3. *Киприян Т. К., Матинян Л. А., Андреасян А. С., Хачатрян Т. С.* Влияние окситоцина и вазопрессина на электрическую активность нейронов спинного мозга крыс. *Нейрохимия*, 2005, т. 22, 1, с. 57 – 65.
4. *Киприян Т. К., Хачатрян Т. С.* Протекция гипоталамическим нейрогоном острой нейродегенерации мотонейронов спинного мозга, вызванной змеиными ядами. *Ж. Информационные технологии и управление*, 2007, 5, с. 68 – 75.
5. *Киприян Т. К., Топузян В. О., Карапетян И. Р., Хачатрян Т. С.* Влияние йодметилата 2 -(диметиламино) этилового эфира N-(п-метоксibenzoил)-DL-фенилаланина на фоновую и вызванную активность одиночных мотонейронов спинного мозга до и после его гемисекции. *ДАН РА*, 2009, т. 109, 2, с. 183 – 187.
6. *Матинян Л. А.* Пластичность повреждённой нервной системы при некоторых воздействиях. В сб.: «Тезисы Всесоюзной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика И. С. Бериташвили», Тбилиси, 1985, с. 106 – 107.
7. *Матинян Л. А., Алавердян А. Г.* Роль тиреоидных гормонов в состоянии пластичности у грызунов при повреждении спинного мозга. В сб.: 7-е научное совещание по эволюционной физиологии, посвящённое памяти академика Л. А. Орбели, 1978, с. 154 – 155.
8. *Матинян Л. А., Андреасян А. С.* Ферментотерапия при органических повреждениях спинного мозга. *Ереван*, 1973. с. 22.
9. *Матинян Л. А., Андреасян А. С., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С.* Влияние сочетанного комплекса лидазы и тироксина на изменение фоновой электрической активности одиночных пирамидных нейронов сенсомоторных зон коры больших полушарий головного мозга крыс при экспериментальных повреждениях спинного мозга. *Ж. Вопросы теоретической и клинической медицины*, 2003, т. 6, 4, с. 5 – 7.

10. Матинян Л. А., Бабаханян М. А., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С., Марченко Э. И. Сравнительное изучение частоты сердечного ритма у гипотиреоидных крыс в норме и при действии йодированного мёда и тироксина. Ж. Вестник МАНЭБ, 2006, т. 11, 8, с. 221 – 223.
11. Матинян Л. А., Нагапетян Х. О., Андреасян А. С., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С. Об усилении некоторых целебных воздействий. Ж. Вестник МАНЭБ, 2007, т. 12, 4, вып. 2, с. 157 – 159.
12. Матинян Л. А., Хачатрян Т. С., Киприян Т. К., Арутюнян Э. Ю., Авакян А. Э. Влияние трипсина, химотрипсина, лидазы на вызванную активность повреждённых травмой одиночных мотонейронов спинного мозга крыс. Ж. Вестник МАНЭБ, 2008, т. 13, 4, вып. 1, с. 117 – 120.
13. Топузян В. О., Эдилян А. С., Мнджоян О. Л. Холиновые эфиры N-замещённых аминокислот. III. Система Вос₂О-пиридин как реагент для синтеза β-диметиламиноэтиловых эфиров N-замещённых кислот. Хим.-фарм. ж., 1990, т. 24, 4, с. 17-19.
14. Хачатрян Т. С. Действие лидазы и тироксина на фоновую электрическую активность одиночных пирамидных нейронов коры больших полушарий крыс. Биол. журн. Армении, 2007, т. 59, 3 – 4, с. 198 – 202.
15. Хачатрян Т. С., Топузян В. О., Карапетян И. Р., Арутюнян Э. Ю., Киприян Т. К. Эффекты малых доз йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира-N-(п-метоксибензоил)-DL-фенилаланина на вызванную электрическую активность одиночных мотонейронов спинного мозга крыс при латеральной гемисекции спинного мозга. Биол. журн. Армении, 2009, т. 61, 2, с. 53 – 56.
16. Bottcher C., von Roepenack-Lahaye E., Schmidt J., Clemens S., Scheel D. Analysis of phenolic choline esters from seeds of *Arabidopsis thaliana* and *Brassica napus* by capillary liquid chromatography/electrospray- tandem mass spectrometry. J. Mass. spectrum., 2009, 44, v. 4, p. 466 – 476.
17. Brown M., Davies I. M., Moffat C. F., Redshaw J., Craft J. A. Characterisation of choline esterases and their tissue and subcellular distribution in muscle (*Mytilus edulis*). J. Mar. Environ. Res., 2004, 57, v. 3, p. 155 – 169.