

УДК 612.822.014.46

## ВЛИЯНИЕ НАЛОКСОНА НА ПРОЦЕССЫ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

*Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Катюшина О.В., Хусаинова К.Р.*

В статье приведены результаты исследования влияния налоксона на процессы синаптической передачи между неидентифицированным нейроном ВГ и клеткой ППа2, а также в синапсах между тремя парами неидентифицированных нейронов ВГ улитки *Helix albescens*. Обнаружено, что при аппликации налоксона наблюдается уменьшение лабильности синаптической передачи. Такой эффект налоксона, мы связываем с подавлением входящего кальциевого тока, и с его воздействием на опиоидную систему.

*Ключевые слова:* нейрон, налоксон, синаптическая передача, латентный период, опиоидная система.

### ВВЕДЕНИЕ

Существует огромное количество работ, посвященных изучению влияния налоксона на живой организм и к настоящему времени накоплен значительный материал, позволяющий говорить о нейротропном действии налоксона [1 – 3]. Так в предыдущих исследованиях мы изучили особенности влияния этого препарата на электрическую активность нейронов виноградной улитки [4]. Было выяснено, что чувствительность нервных клеток к воздействию налоксона дифференцируется по величине входящего  $Ca^{2+}$  - тока. При этом зависимость оказалась прямопропорциональной: чем мощнее кальциевый ток, тем выраженнее угнетающее влияние налоксона на электрические процессы в нейроне. Следовательно, кальцийзависимые процессы в нервной системе в значительной степени подвержены влиянию данного препарата. Одним из таких процессов является синаптическая передача, поэтому возникает необходимость изучения влияния налоксона, не только на электрические явления в отдельных нервных клетках, но и на лабильность синаптической передачи.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на нейронах дорсальной поверхности подглоточного комплекса ганглиев брюхоногого легочного моллюска *Helix albescens* Rossm. В работе мы изучали влияние налоксона на лабильность возбуждающей синаптической передачи между неидентифицированным нейроном висцерального ганглия (ВГ) и клеткой ППа2, а также между тремя парами неидентифицированных нейронов ВГ.

Внутриклеточное отведение биопотенциалов осуществлялось при комнатной температуре с использованием стандартных методических приемов, которые более подробно были описаны ранее [5 – 7].

Для тестирования влияния налоксона на лабильность синаптических связей использовалось два стеклянных микроэлектрода. Первый микроэлектрод, который имел выход к усилителю, использовался для отведения активности от нейронов и был водящим. Второй с помощью изолирующего устройства был соединен со стимулятором ЭСУ-2 и через него осуществлялась внутриклеточная электрическая стимуляция различных клеток ВГ прямоугольными деполяризирующими толчками электрического тока надпороговой величины (частота  $1 \text{ с}^{-1}$ , ток от 0.5 до 3.0 нА).

Во всех экспериментах измеряли латентный период (ЛП) возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) в постсинаптическом нейроне.

Исследуемое вещество (налоксон), разводилось до нужных концентраций стандартным раствором Рингера для холоднокровных.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики синаптических контактов, на которых проводились эксперименты по изучению влияния налоксона, подробно описаны нами в более ранних работах [8, 9]. В связи с этим мы сосредоточимся на рассмотрении результатов о воздействии налоксона на лабильность синаптической передачи.

В настоящей работе было показано, что этот препарат в концентрации  $10^{-4} \text{ М}$  вызывает достоверное увеличение ЛП синаптической передачи между неидентифицированным нейроном ВГ и ППа2 в среднем на  $15,2 \pm 1,7 \text{ мс}$  ( $p < 0,01$ ), и между неидентифицированными нейронами ВГ второй и третьей пары на  $148,88 \pm 32,63 \text{ мс}$  и на  $42,2 \pm 4,72 \text{ мс}$  соответственно ( $p < 0,01$ ) (рис. 1.). В тоже время ЛП ответов постсинаптической клетки в первой паре неидентифицированных нейронов ВГ недостоверно отличался от его контрольных значений, и наблюдалась только тенденция к увеличению данного показателя.

Полученные результаты позволяют утверждать, что налоксон вызывает увеличение времени синаптической передачи в нервной системе виноградной улитки. Наблюдаемое, под влиянием налоксона, увеличение ЛП можно объяснить тем, что он вызывает уменьшение многих трансмембранных токов: Na-тока, K-тока и в особенности подавляется Ca-ток [3, 10]. А, как известно, при подавлении кальциевого тока резко уменьшается высвобождение квантов медиатора из пресинаптической терминали в синаптическую щель, в результате чего и увеличивается ЛП синаптической передачи. Однако становится непонятным, почему аппликация налоксона не изменяет ЛП ответа постсинаптической клетки в первой паре неидентифицированных нейронов ВГ? Объяснить такой эффект можно основываясь на особенности функционирования некоторых клеток в нервной системе виноградной улитки. Как указывалось нами в предыдущей работе [4] к воздействию налоксона в наибольшей степени чувствительны клетки с выраженным кальциевым током и, напротив, менее чувствительны нейроны с малым значением этого тока, например нейрон ППа7. Кальциевый ток принимает гораздо меньшее участие в функционировании этой клетки, другими словами нейрон ППа7 приспособлен к нормальной жизнедеятельности при значительно более низких концентрациях  $\text{Ca}^{2+}$  по сравнению с другими клетками [5–7]. Не исключено, что

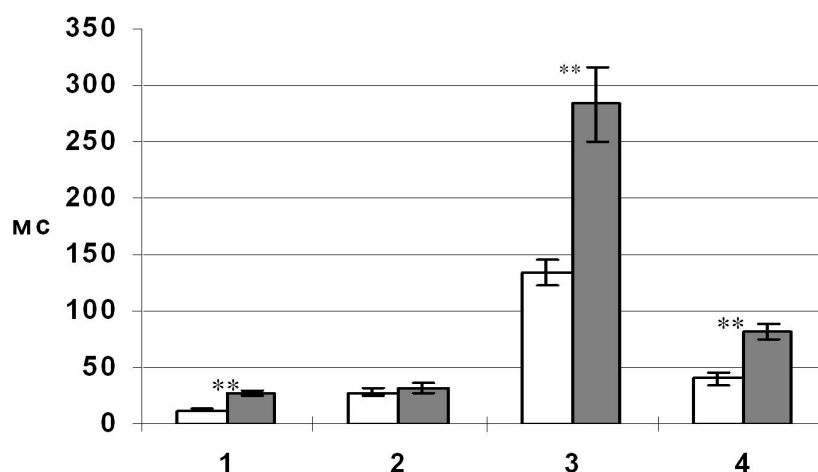


Рис. 1. Увеличение латентного периода ответов постсинаптических клеток при аппликации налоксона в концентрации  $10^{-4}$  M.

Значения фонового латентного периода (□) и при аппликации налоксона (■). 1 – значения латентного периода у нейрона ППта2, 2 – у постсинаптической нервной клетки в первой паре неидентифицированных нейронов, 3 – во второй паре и 4 – в третьей паре (\*\* –  $p < 0,01$ ).

подобной особенностью обладает и неидентифицированный пресинаптический нейрон ВГ первой пары. И именно поэтому динамика выделения медиатора из пресинаптического окончания мало зависит от уменьшения Са-тока и, следовательно, практически не изменяется в присутствии налоксона.

Однако может существовать и другой механизм изменения лабильности синаптической передачи. Наблюдаемые эффекты могут быть обусловлены не только непосредственным влиянием налоксона на нервные клетки, но и опосредоваться через систему эндогенных морфинов. Общеизвестно [1, 3, 10, 11], что налоксон блокирует опиатные рецепторы нервных клеток и препятствует связыванию с ними как экзогенных, так и эндогенных морфинов. В тоже время известно, что морфины способны изменять и в различной степени модулировать трансмембранные ионные токи, а также взаимодействовать с различными структурами клеточной мембраны изменяя функциональное состояние клетки, в том числе и постсинаптических рецепторов [1, 2]. Поэтому при блокировании их влияния, естественно, изменятся процессы синаптической передачи и специфика наблюдаемых ответов у постсинаптических нейронов.

Но, мы считаем, что прямое влияние налоксона на нервные клетки и, в частности, на синаптическую передачу и опосредованное – связанное с блокированием опиатных рецепторов – есть две неразделимые стороны

## ВЛИЯНИЕ НАЛОКСОНА НА ПРОЦЕССЫ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

биологического влияния данного препарата. Однако, в каждом конкретном случае может доминировать одно из них.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, исследование влияния налоксона на лабильность синаптической передачи позволило выявить, что под его воздействием снижается лабильность синаптической передачи, за счет увеличивается ЛП ответов постсинаптических клеток. Такой эффект налоксона, мы полагаем, связан с подавлением им входящего кальциевого тока, который необходим для выделения медиатора из пресинаптического окончания. А также угнетающее влияние налоксона на синаптическую передачу может быть связано и с его воздействием на опиоидную систему, так как опиаты влияют на свойства рецепторов постсинаптической мембраны.

### Список литературы

1. Безрукова Л. В., Солнцева Е. И. Налоксон зависимое снижение ответов нейронов улитки на серотонин, вызванное морфином // *Нейрофизиология*. – 1981. – Т.13, №6. – С. 589-594
2. Громов Л. А., Криворотов С. В., Скрыма Р. Н. Влияние морфина на диализированные нейроны улитки // *Нейрофизиология*. – 1981. – Т. 13, №3. – С. 332-334.
3. Шляхто Е. В., Зайцев А. А., Панов А. В. Антиаритмическая активность налоксона // *Экспер. и клин. Фармакол.* - 1996. – Т. 59, №3. – С. 34-37.
4. Коренюк И.И., Кизилов А. Е., Хусаинов Д. Р. Изменение электрической активности идентифицированных нейронов при действии мебикара и налоксона // *Ученые записки. Серия «Биология, химия»*. – 2003. – Т. 16 (55), №1. – С. 41 – 45.
5. Коваль Л.М., Кононенко Н.И. Новые идентифицируемые нервные клетки виноградной улитки *Helix pomatia*, связанные с генерацией ритмоводящей активности. // *Журнал высш. нерв. деят.* – 1992. – Т. 42. – Вып. 6. – С. 1124 – 1131.
6. Кононенко Н.И., Костюченко О.В. Механизмы генерации ритмоводящей активности в идентифицированных нейронах виноградной улитки // *Нейрофизиология*. – 2001. – Т.33, №1. – С.46-54.
7. Костюченко О.В., Коренюк И.И. Эндогенная пейсмекерная активность изолированных нейронов моллюска // *Ученые записки ТНУ*. – 2000. – Т.2, №13. – С. 35-42.
8. Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Дунаева Н.В. Организация связей между некоторыми нейронами висцерального ганглия и идентифицированными клетками правого парietального // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2004. – Т. 7, №1. – С. 143-146.
9. Хусаинов Д. Р., Коренюк И. И., Чикунова А. А. Меж- и внутриганглионарные синаптические связи, образуемые нейронами висцерального ганглия виноградной улитки // *Нейрофизиология*. – 2007. – Т.39, №1. – С.32-36.
10. Осадчий О. Е., Покровский В. М. Кардиоваскулярные эффекты блокатора опиоидных рецепторов налоксона // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2001. – Т. 63, №3. – С. 72 – 75.
11. Тарелкина М. И., Широков Д. М., Цибин Ю. Н. Действие антагонистов опиоидных рецепторов при травматическом шоке // *Вест. хирургии*. – 1989. –Т.143, №9. – С. 110-112.

*Хусаинов Д.Р., Коренюк И.И., Катюшина О.В., Хусаинова К.Р. Вплив налоксону на процес синаптичної передачі // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2007. – Т. 20 (59). – № 4. – С. 62-66.*

У статті приведені результати досліджень впливу налоксону на процеси синаптичної передачі між неідентифікованими нейронами ВГ та клітиною ПШа2, а також у синапсі між трьома парами

неідентифікованих нейронів ВГ равлика *Helix albescens*. Визначено, що при аплікації налоксону спостерігається зменшення лабільності синаптичної передачі. Такий ефект налоксону, ми пов'язуємо з пригніченням вхідного кальцієвого току, та з його впливом на опіїдну систему.

**Ключові слова:** нейрон, налоксон, синаптична передача, латентний період, опіїдна система.

*Korenjuk I.I., Husainov D.R., Katyushina O.V., Husainova K.R. Influence of naloxon on processes synaptic transfer // Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Series «Biology, chemistry». – 2007. – V.20 (59). – № 4. – P. 62-66.*

The article is about research of influence naloxon on processes synaptic transfer between a not identified neuron of autonomic ganglion and the neuron PPa2, and also in synaptic between a three pairs not identified neurons autonomic ganglion of *Helix albescens*. It is revealed that at application naloxon the reduction lability of synaptic transfer. Effect naloxon is caused connect to suppression entering calcium current and with its influence on opium system.

**Keywords:** neuron, naloxon, synaptic transfer, latent period, opium system.

*Поступила в редакцію 05.12.2007 з.*