

4. *Abdullaev F. J.* Cancer chemo preventive and tumoricidal properties of saffron (*Crocus sativus L.*) // *Exp. Biol. Med.* – 2002 – № 247 – P. 20–25.

УДК 612.816.7

### **ОСВОБОЖДЕНИЕ МЕДИАТОРА ИЗ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕРВНОГО ОКОНЧАНИЯ МЫШИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

*Ольга Владиславовна Яковлева*, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры физиологии человека и животных

*Марат Ульфатович Шафигуллин*, магистрант кафедры физиологии человека и животных

*Алексей Валерьевич Яковлев*, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных

*Гузель Фаритовна Ситдикова*, профессор, доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
420008, Казань, ул. Кремлевская, 18,  
тел. (843) 233-78-63, e-mail: a-olay@yandex.ru

*На аллоксановой модели сахарного диабета (СД) у мыши с использованием внутриклеточной регистрации потенциалов концевой пластинки (ПКП) исследовали процессы освобождения медиатора при высокочастотной стимуляции. При ритмической стимуляции двигательного нерва происходило усиление депрессии амплитуд ПКП, начиная с первых секунд раздражения, что может свидетельствовать об истощении везикулярных пулов или нарушении процессов рециклизации синаптических везикул.*

**Ключевые слова:** *нервно-мышечный синапс, освобождение медиатора, сахарный диабет, высокочастотная стимуляция.*

### **TRANSMITTER RELEASE FROM MOTOR NERVE ENDINGS IN THE MOUSE MODEL EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS**

*Yakovleva Olga V.*, Ph.D. (Biology), lecturer at Physiology Man and Animal Department

*Shafigullin Marat U.*, graduate student at the Physiology Man and Animal Department

*Yakovlev Aleksey V.*, Ph.D (Biology), senior lecturer at the Physiology Man and Animal Department

*Sitdikova Guzel F.*, Sc.D. (Biology), Professor at the Physiology Man and Animal Department

Kazan (Volga region) Federal University  
Kremlevskaii st. 18, Kazan, 420008, Tatarstan  
ph. (843) 233-78-63, e-mail: a-olay@yandex.ru

*On alloxan model of diabetes mellitus in the mouse using intracellular recording of endplate potentials (EPP) the processes of neuromuscular synapse transmitter release during the high-frequency stimulation were investigated. The diabetic state increased the rate of EPP amplitude depression beginning from the first seconds of the high-frequency stimulation. The results suggest that the vesicular pools depletion or abuse of the processes of recycling of synaptic vesicles occur after the development of diabetes.*

**Key words:** *neuromuscular synapse, diabetes mellitus, transmitter release, high-frequency stimulation.*

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание эндокринной системы человека, характеризующееся длительным повышением концентрации глюкозы в крови и

сопутствующими изменениями процесса обмена веществ. Одним из серьезных осложнений при СД являются периферические нейропатии, которые характеризуются мышечной слабостью, уменьшением чувствительности, атрофией мышц [2, 3]. Целью нашей работы является исследование процессов освобождения медиатора из двигательного нервного окончания мышцы в условиях высокочастотной активности при экспериментальном СД.

#### Материалы и методы

Эксперименты проводили на изолированных нервно-мышечных препаратах диафрагмальной мышцы лабораторных белых мышей. Нервно-мышечный препарат перфузировали оксигенированным стандартным раствором Кребса ( $t = 20^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH } 7.2\text{--}7.4$ ) содержащим d-тубокурарин (2–2.5 мкМ). Потенциалы концевой пластинки (ПКП) регистрировали при помощи внутриклеточного отведения. Двигательный нерв раздражали импульсами сверхпороговой амплитуды с частотой 50 Гц в течение 1 мин. Все данные обработаны методами вариационной статистики. Количественные результаты исследования представлены в форме – среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, n – число независимых экспериментов.

Для создания модели СД мышам после суточного голодания внутрибрюшно инъецировали аллоксан (100–200 мг/кг, фирма Sigma), который вызывает некроз  $\beta$ -клеток [4]. Мышам контрольной группы вводился физиологический раствор. На 45 сутки животных с повышенным уровнем глюкозы ( $> 9$  мм/л) выводили из опыта. Забор крови осуществляли из хвостовой вены, изменения производили глюкометром «Accu-Chek Active» (Германия).

#### Результаты и обсуждение

В контроле в ответ на стимуляцию нерва с частотой 50 Гц наблюдали характерные изменения амплитуды ПКП – кратковременную фазу облегчения, достигающую максимального значения к третьему сигналу ( $117 \pm 7$  % относительно амплитуды первого сигнала). Далее происходил быстрый спад амплитуды ПКП до  $60 \pm 5$  % к 0,2 с, затем с 5 с наблюдалась фаза «плато» на уровне  $40 \pm 5$  % относительно амплитуды первого сигнала ( $n=7$ , рис. 1).

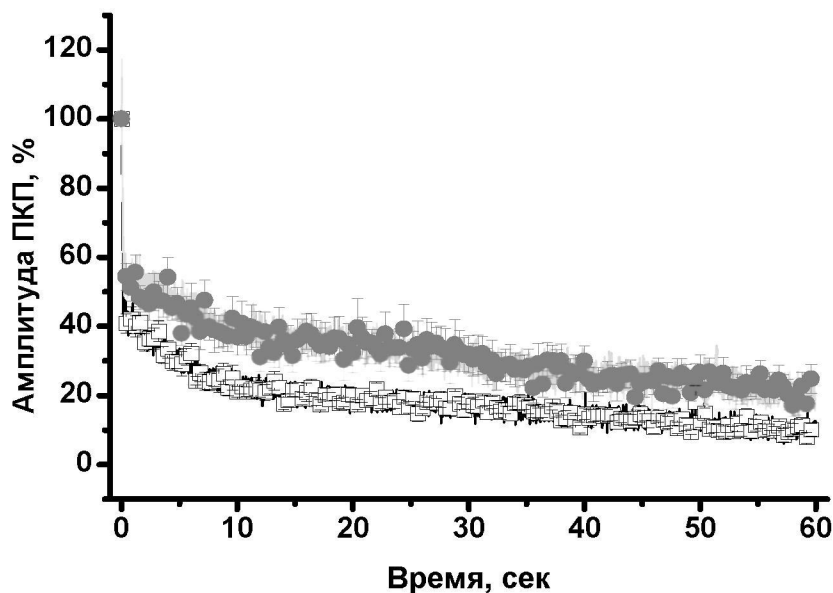


Рисунок 1. Динамика изменения амплитуды потенциалов концевой пластинки (ПКП) при стимуляции 50 Гц (1 мин) в контроле (серый кружки) и при моделировании сахарного диабета (белые квадраты)

В препаратах животных с экспериментальным СД наблюдали значительные изменения динамики амплитуд ПКП при высокочастотной стимуляции. Фаза облегчения была менее выраженной, и к третьему сигналу амплитуда достигла лишь  $103 \pm 5$  % относительно первого сигнала. Первоначальный спад амплитуды ПКП достигал к 0,2 с  $40 \pm 5$  % относительно амплитуды первого сигнала, а фаза «плато» устанавливалась на уровне  $20 \pm 3$  % ( $n = 6$ ,  $p < 0.05$ , рис. 1) с 10 с, что достоверно ниже амплитуд ПКП в контроле

Показано, что при СД в нервной терминали наблюдается деградация митохондрий, снижение количества синаптических везикул и дезорганизация цитоскелета [3]. Однако, мы не исключаем изменения процессов рециклирования синаптических везикул за счет нарушения процессов эндоцитоза, что также будет приводить к подобным эффектам при высокочастотной активности нервного окончания и будет исследоваться в дальнейшем.

#### *Список литературы*

1. **Зефилов А. Л.** Везикулярный цикл в двигательных нервных окончаниях диафрагмы мыши / А. Л. Зефилов, А. В. Захаров, Р. Д. Мухаметзянов, А. М. Петров, Г. Ф. Ситдикова // Росс. Физиол. Жур. – 2008. – Т. 94, № 2. – С. 129–140.
2. **Desco M. C.** Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol / M. C. Desco // Diabetes. – 2002 – V. 51, № 4 – P. 1118–1124.
3. **Dheen S. T.** Ultrastructural changes in the hypothalamic supraoptic nucleus of the streptozotocin-induced diabetic rat / S. T. Dheen, S. S. W. Tay, W. C. Wong // J. Anat. – 1994 – V. 184 – P. 615–623.
4. **Lenzen S.** The mechanisms of alloxan- and streptozocin-induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia – 2008 – V. 51 – P. 216–226.

#### *References*

1. **Zefirov A. L.** Vezikularnyi cikl v dvigatelnykh nervnykh okonchaniyakh mishi (Cycle of vesicles in the motor nerve ending diaphragm of mouse) / A. L. Zefirov, A. V. Zaharov, R. D. Muxametzyanov, A. M. Petrov, G. F. Sitdikova // Ross. Physiol. J. – 2008. – V. 94, № 2. – P. 129–140.
2. **Desco M. C.** Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol / M. C. Desco // Diabetes. – 2002 – V. 51, № 4 – P. 1118–1124.
3. **Dheen S. T.** Ultrastructural changes in the hypothalamic supraoptic nucleus of the streptozotocin-induced diabetic rat / S. T. Dheen, S. S. W. Tay, W. C. Wong // J. Anat. – 1994 – V. 184 – P. 615–623.
4. **Lenzen S.** The mechanisms of alloxan- and streptozocin-induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia – 2008 – V. 51 – P. 216–226.