

УДК 612.822 + 615.212

© Е.А. Петрушенко, 2012.

ДЕЙСТВИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРОТОН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИОННЫЕ ТОКИ В СЕНСОРНЫХ НЕЙРОНАХ КРЫС

Е.А. Петрушенко*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.*

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS EFFECT ON PROTON-INDUCED IONIC CURRENTS IN RAT SENSORY NEURONS

О.А. Petrushenko

SUMMARY

Experiments were carried out on sensory neurons from rat spinal ganglia, which are in primary culture, using the method "patch-clamp" on "whole cell" and intracellular perfusion. We studied the influence of trimetamina ketorolac (ketanov) and aspirin application on the proton-induced currents in the membrane of sensory neurons. Depending on the rate of decay, proton-induced currents can be divided into fast (fully damped after 1-2 s) and slow (desensitized after 5-10 s). Ketanov application (50 - 100 μM) caused faster desensitization of proton-induced currents by 15-20%. The application of aspirin (100-200 μM) had no effect on the studied currents.

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПРОТОН-ІНДУКОВАНІ ІОННІ СТРУМИ В СЕНСОРНИХ НЕЙРОНАХ ЩУРІВ

О.А. Петрушенко

РЕЗЮМЕ

Експерименти були проведені на сенсорних нейронах спінальних гангліїв щурів, що знаходяться в умовах первинної культури, з використанням методу фіксації потенціалу в конфігурації «цїла клітина» і внутрішньоклітинної перфузії. Був досліджений вплив апікації триметаміна кеторолаку (кетанов) і аспірину на протон-індуковані струми в мембрані сенсорних нейронів. В залежності від швидкості десенсибілізації, протон-індуковані струми можна було розділити на швидкі (повністю припинялись за 1-2 с) і повільні (десенсибілізувались протягом 5-10 с). Додавання кетанова (50 - 100 мкМ) викликало прискорення десенсибілізації протон-індукованих струмів на 15-20%. Додавання аспірину (100-200 мкМ) не змінювало досліджувані струми.

Ключевые слова: протон-активируемые ионные каналы, сенсорные нейроны, десенсибилизация рецептора, нестероидные противовоспалительные обезболивающие препараты.

Снижение pH тканевой жидкости является одним из факторов, сопровождающих воспалительный процесс. Чувствительные болевые нейроны реагируют на закисление среды генерацией входящих протон-индуцированных токов [1, 3, 4]. Для устранения воспалительного процесса и боли в медицине широко применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В данной работе было исследовано влияние анальгетика триметаміна кеторолака (кетанова) и аспірина на pH-активированные токи различной кинетики в сенсорных нейронах спинальных ганглиев крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были проведены на нейронах, находящихся в условиях первичной культуры, с использованием метода фиксации потенциала в конфигурации "целая клетка" и внутриклеточной перфузии. Протон-индуцированные токи вызывались кратковременным смещением pH внеклеточного раствора до 6,0, как описано [1]. Апликация исследуемых веществ проводилась одновременно с заменой внеклеточного раствора.

Для процедуры аппроксимации кривые нормировались относительно отрицательного значения пика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изменении pH внеклеточного раствора до 6,0 в большинстве исследованных нейронов наблюдался входящий ток (1 - 17 нА), затухающий в течение 1-20 с. Все наблюдаемые протон-активируемые токи, в зависимости от скорости и времени затухания, можно было разделить на быстрые и медленные. Быстрые токи характеризовались длительностью полного затухания 1-2 с. Медленные токи десенсибилизировались в течение 10с и больше. Также наблюдались биэкспоненциальные токи, состоящие из быстрой и медленной компонент.

Существует мнение, что действие НПВС обусловлено их ингибирующим влиянием на фермент циклооксигеназу, необходимую для синтеза простагландинов [6, 7]. Также имеются данные об ингибирующем влиянии НПВС, в частности диклофенака и аспірина, как на активность, так и на

экспрессию рН-чувствительных ионных каналов в нейронах спинальных ганглиев [5]. С другой стороны, в работе [2] высказывается предположение, что обезболивающее действие кетанова связано с его влиянием на центральную нервную систему. В наших

экспериментах кетанов не оказывал блокирующего действия на протон-индуцированные токи. Однако, под действием 50-100 мкМ кетанова постоянная времени десенсibilизации рН-индуцированных токов снижалась на 15-20% (рис 1).

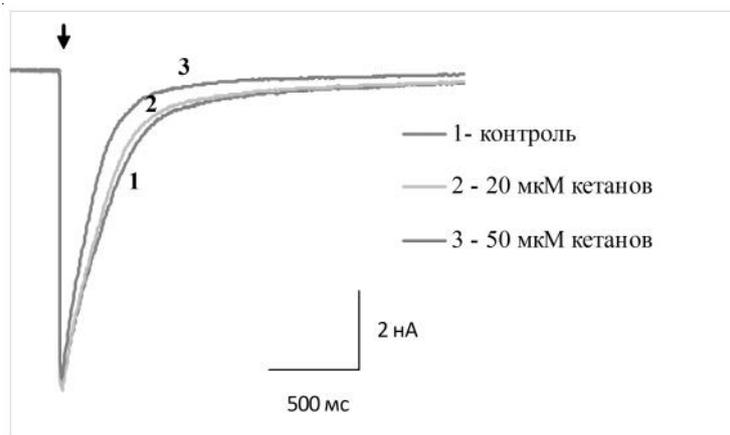


Рис 1. Изменение кинетики десенсibilизации рН-чувствительных ионных каналов под действием кетанова в концентрации 20 и 50 мкМ. 1 - контрольный ток, 2 - аппликация 20 мкМ кетанова одновременно со снижением рН внеклеточного раствора до 6,0 (указано стрелкой). 3 - аппликация 50 мкМ кетанова.

В то же время, аппликация аспирина в концентрации 100-200 мкМ не изменяла ни амплитуду, ни кинетику десенсibilизации рН-индуцированных токов.

ВЫВОДЫ

Приложение кетанова (50-100 мкМ) к мембране нейронов спинальных ганглиев крыс вызывало ускорение десенсibilизации протон-индуцированных токов за счет уменьшения постоянной времени десенсibilизации и не изменяло их амплитуды. Приложение аспирина не влияло на исследуемые токи. Полученные данные могут быть использованы при разработке новых противовоспалительных обезболивающих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Островская О.И. Свойства протонактивируемых ионных каналов в сенсорных нейронах крыс / О.И. Островская, Т. М. Волкова, О. А. Крышталь // *Нейрофизиология / Neurophysiology*. – 2003. - Т. 35. - N 2. - С. 90-98.

2. Bustamantea D. Ketorolac tromethamine: An experimental study of its analgesic effects in the rat / D.

Bustamantea, C. Paeile // *Gen. Pharmacol.* - 1993. - V. 24. - N 3. - P. 693-698.

3. Krishtal O. A. A receptor for protons in the membrane of sensory neurons may participate in nociception / O.A. Krishtal, V.I. Pidoplichko // *Neuroscience*. – 1981. - V. 6. - N 12. – P. 2599-2601.

4. Poirot T. Distinct ASIC currents are expressed in rat putative nociceptors and are modulated by nerve injury / O. Poirot, T. Berta, J. Decosted, S. Kellenberg // *J. Physiol.* – 2006. – V. 576. - N 1. – P. 215-234.

5. Voilley N. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors / N. Voilley, J. Weille, J. Mamet, M. Lazdunski // *J. Neurosci.* - 2001. - V. 21. – N 20. – P. 8026-8033.

6. Warner T. D. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis / T.D. Warner, F. Giuliano, I. Vojnovic [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1999. - V. 96. - P. 7563-7568.

7. Walters T. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac and bromfenac / T. Walters, M. Raizman, P. Ernest [et al] // *J. Cataract Refract Surg.* – 2007. – V. 33. - N 9. - 1539-1545.