

Н.В.Войтенко, Є.С.Потапенко, В.О.Шишкін

Порушення функцій внутрішньоклітинних кальційрегулюючих механізмів первинних і вторинних сенсорних нейронів при периферичному запаленні

В представленной работе суммированы данные по исследованию изменений внутриклеточного кальциевого гомеостаза в сенсорных нейронах мышей и крыс с карагенининдуцированным воспалением. При сравнении кальциевых сигналов, вызванных деполяризацией цитоплазматической мембраны нейронов заднекорешковых ганглиев контрольных мышей и мышей с карагенининдуцированным воспалением, не было обнаружено достоверных различий в их главных характеристиках, таких, как базальное содержание цитоплазматического кальция ($[Ca^{2+}]_i$), средняя амплитуда, скорости нарастания и спада кальциевых транзиентов. Следует отметить, что данные отличия не были выявлены как в больших, так и в малых первичных сенсорных нейронах. Однако отмечалось достоверное замедление кинетики спада деполяризационных транзиентов во вторичных сенсорных нейронах заднего рога спинного мозга крыс при воспалении. Нами также было показано достоверное снижение амплитуды $[Ca^{2+}]_i$ -транзиентов, вызванных приложением кофеина, в нейронах заднекорешковых ганглиев мышей и нейронах заднего рога спинного мозга крыс с периферичным воспалением по сравнению с нейронами контрольных животных. Также было показано достоверное снижение амплитуды $[Ca^{2+}]_i$ -транзиентов, вызванных приложением аденозинтрифосфата в бескальциевом внеклеточном растворе, в нейронах заднекорешковых ганглиев мышей при воспалении. Приложение митохондриального протонифора на фоне деполяризации цитоплазматической мембраны вызывало дополнительное увеличение содержания $[Ca^{2+}]_i$, что свидетельствовало о высвобождении ионов кальция, которые были захвачены митохондриями при деполяризации. Во всех типах исследованных нейронов это высвобождение было достоверно снижено в нейронах животных с воспалением по сравнению с такими контрольных животных. Возможной причиной изменения $[Ca^{2+}]_i$ -транзиентов, вызванных активацией митохондрий, рианодинных и пуринорецепторов, является снижение кальцийаккумулирующих функций митохондрий и эндоплазматического ретикулума в первичных и вторичных сенсорных нейронах при воспалении.

ВСТУП

Периферичне запалення може викликати довготривалі зміни в нервовій системі, які в свою чергу роблять внесок у виникнення больових синдромів, а саме: спонтаного болю, алодинії (зниження больового порогу та перетворення не больового стимулу в больовий) і гіпералгезії (посилена відповідь на больовий стимул). Периферична сенси-

білізація больових рецепторів також бере участь у виникненні гіпералгезії та алодинії [10].

Недостатність експериментальних даних стосовно розвитку різних типів запалення робить доцільним продовження досліджень різних аспектів перебігу захворювань. У наших експериментах за останні роки увага була сконцентрована на вивченні змін кальцієвого гомеостазу у первинних і вто-

ринних ноцицептивних нервових клітинах. Це питання становить інтерес в зв'язку з можливістю впливу периферичного запалення на порушення кальцієвої сигналізації та змін у больовій чутливості та синаптичній передачі [3, 10].

У попередніх дослідах було встановлено, що в процесі розвитку нейропатичного болю відмічається подовження спаду кальцієвого транзєнта та підвищення вмісту залишкового цитозольного кальцію при збудженні клітини [7, 23]. Було також показано, що у цих процесах суттєву роль відіграють порушення функції мітохондрій [6, 18, 18] та зміни в ефективності застосування блокаторів потенціалзалежних кальцієвих каналів групи дигідропіридинів [5, 24]. Ці результати корелюють з даними інших лабораторій [2] і можуть свідчити про зміну функціональної активності кальційрегулюючих систем нервових клітин при експериментально викликаних больових синдромах. Однак, як не дивно, донедавна не була досліджена внутрішньоклітинна кальцієва сигналізація у патогенезі сильного болю, який виникає внаслідок запалення тканини [22].

У процесах регулювання вмісту внутрішньоклітинного кальцію беруть участь не лише потенціалзалежні кальцієві канали, але й лігандкеровані рецептори, а також внутрішньоклітинні кальційрегулюючі структури, такі, як мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум [12, 14, 27]. Кальційіндуковане вивільнення кальцію з ріанодінчутливого депо ендоплазматичного ретикулума формує амплітуду кальцієвих сигналів, викликаних деполяризацією [9, 13, 15, 26]. Інозитолтрифосфатчутливе депо ретикулума таке регулювання, можливо, здійснює за допомогою зв'язку з мітохондріями [19]. Зміни функцій зазначених структур можуть сприяти порушенням процесів збудження клітини, виділення нейромедіаторів і розвитку явищ апоптозу [21, 22].

Нині значна увага приділяється змінам канабіноїдних і ванаїлоїдних рецепторів у сенсорних нейронах задньокорінцевих гангліїв, що також відповідають за пригнічення та посилення передачі ноцицептивних сигналів [1]. Водночас не існує точних даних про характер зміни функції пуринорецепторів, особливо їх метаболічного компоненту, при периферичному запаленні.

Метою нашого дослідження було вивчення функції ріанодін і інозитолтрифосфатчутливого кальцієвих депо ендоплазматичного ретикулума, а також кальційрегулюючої функції мітохондрій сенсорних нейронах мишей з експериментально викликаним перефєричним запаленням.

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на свіжоізолюваних нейронах задньокорінцевих гангліїв мишей та заднього рогу спинного мозку щурів. Тварин було поділено на дві групи: контрольну (30 мишей і 25 щурів) і з карагенініндукованим перефєричним запаленням (34 миші та 28 щурів). Запалення було викликано підшкірним введенням карагеніну (I-carrageenan, "Sigma", 30 мкл 2%-го розчину, розведеного в 0,9%-му розчині NaCl) у задню лапу дорослої тварини). Контрольним тваринам робили ін'єкцію 0,9 %-го розчину NaCl. Тварин брали в експеримент через 3 год після ін'єкції.

Нейрони задньокорінцевих гангліїв та заднього рогу спинного мозку ізолювали за стандартними методиками [11, 20] після ферментативної обробки в сольовому розчині Тірде з додаванням 1 мг/мл протеази (Protease, "Sigma", тип XIV) та 2 мг/мл колагенази (collagenase, Worthington Biochemical Corporation, тип 1). Розчин Тірде містив (ммоль/л): NaCl – 140, KCl – 2, CaCl₂ – 2, MgCl₂ – 1.2, HEPES/NaOH – 10, глюкоза – 10; рН 7,4. Для приготування зовнішньоклітинного розчину з підвищеним вмістом калію іони натрію ізотонічно замі-

щали іонами калію. Всі експерименти було проведено при 32–35° С.

Концентрацію цитозольного кальцію ($[Ca^{2+}]_i$) в нейронах вимірювали за допомогою кальційчутливого флуоресцентного барвника Indo-1. Нейрони завантажували індикатором кальцію Indo-1 методом інкубації клітин у розчині Тіроде, що містив 7 мкмоль/л Indo-1/AM та 0,02% Pluronic F-127. Флуоресценція збуджувалася світлом довжиною хвилі $360 \text{ нм} \pm 5 \text{ нм}$. Світло емісії збирали парою фотоелектронних помножувачів при довжині хвилі 400 ± 10 і $500 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$. Цитоплазматичну концентрацію кальцію розраховували за формулою Грінкевича [4]. Аналогові сигнали подавалися в ІВМ-сумісний персональний комп'ютер через внутрішній інтерфейс TIDA (TIDA Batelle, Німеччина). Статистичний аналіз результатів здійснювали програмним забезпеченням TIDA, версією 5.5 і Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ

Порівняння кальцієвих сигналів, викликаних деполяризацією цитоплазматичної мембрани, у нейронах задньокорінцевих гангліїв у контролі та при запаленні, не виявило жодних відмінностей їх головних характеристик, таких, як базальний вміст кальцію

($[Ca^{2+}]_i$), середня амплітуда та швидкість підвищення та спаду кальцієвих транзистентів, так само як і залишковий вміст кальцію на 60-й секунді після припинення деполяризації. Слід відзначити, що істотних змін амплітуди кальцієвих транзистентів у відповідь на деполяризацію цитоплазматичної мембрани не було виявлено як у великих, так і у малих сенсорних нейронах мишей. Порівняння аналогічних кальцієвих сигналів, викликаних деполяризацією цитоплазматичної мембрани у нейронах заднього рогу спинного мозку щурів у контролі та при запаленні показало відсутність достовірних відмінностей у їхній амплітуді та кінетиці фази підвищення транзистента. Також не відмічено змін у базальному вмісті цитозольного кальцію. Натомість, значно уповільнювалася кінетика спаду деполяризаційних транзистентів при запаленні (рис. 1). Так, на 15-й секунді після припинення деполяризації вміст залишкового кальцію у контролі був $12,7\% \pm 1,5\%$ ($n=39$) від максимальної амплітуди транзистента, а в клітинах за умов запалення $18,8\% \pm 2,1\%$ ($n=60$; $P<0,001$). На 30-й секунді вміст залишкового $[Ca^{2+}]_i$ становить $6,5 \pm 0,6$ і $9,3\% \pm 0,7\%$ відповідно ($P<0,01$), а на 60-й секунді – $4,3 \pm 1$ і $4,8\% \pm 1,2\%$ відповідно; $P>0,05$).

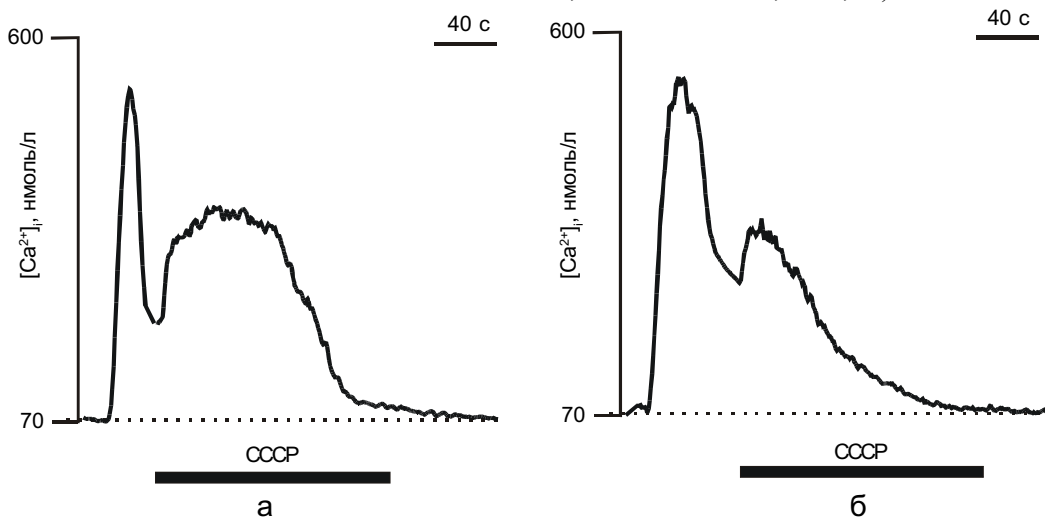


Рис. 1. Уповільнення кінетики спаду деполяризаційних транзистентів у нейронах заднього рогу спинного мозку щурів у контролі (а) і при запаленні (б)

Як було показано раніше, ендоплазматичний ретикулум бере участь у підтримці кальцієвого гомеостазу в великих (пропріоцептивних), але не в малих (ноцицептивних) нейронах задньокорінцевих гангліїв мишей за допомогою вивільнення іонів кальцію через ріанодинові та інозитолтрифосфатні (InsP3)-рецептори. Тому наступну серію експериментів ми проводили на великих нейронах задньокорінцевих гангліїв. Було здійснено аплікацію кофеїну (20 ммоль/л) для вивільнення іонів кальцію з ендоплазматичного ретикулуму активацією ріанодинових рецепторів. Амплітуда кальцієвого транзєнта, викликаного кофеїном, достовірно зменшилася з 345 ± 86 ($n=8$) у контролі до 123 нмоль/л ± 27 нмоль/л ($n=10$; $P<0,05$) при запаленні (рис. 2,а). Така сама аплікація кофеїну у нейронах заднього рогу спинного мозку шурів викликала кальцієвий транзєнт з амплітудою 69 нмоль/л ± 13 нмоль/л ($n=15$) у контролі та 55 нмоль/л ± 11 нмоль/л ($n=15$; $P>0,05$) при запаленні.

У великих нейронах задньокорінцевих гангліїв і нейронах заднього рогу спинного мозку середня амплітуда кальцієвого транзєнта, викликаного кофеїном, була значно більшою після попереднього підвищення $[Ca^{2+}]_i$, спричиненого деполяризацією цитоплазматичної мембрани за допомогою аплікації гіперкалієвого розчину (KCl, 50 ммоль/л). Це явище говорить про перезавантаження кальцієвого депо за участю Ca^{2+} -АТФази ендоплазматичного ретикулума. Після цього процесу амплітуди викликаних кофеїном $[Ca^{2+}]_i$ -транзєнтів також достовірно зменшувались у нейронах тварин с периферичним запаленням порівняно з нейронами контрольних мишей. У середньому амплітуда кальцієвого транзєнта, викликаного кофеїном, становила 658 нмоль/л ± 139 нмоль/л ($n=8$) у контролі та 251 нмоль/л ± 32 нмоль/л ($n=14$; $P<0,001$) при запаленні в нейронах задньокорінцевих гангліїв мишей (див. рис. 2,а) та 302 нмоль/л ± 23 нмоль/л ($n=15$) у контролі та 238 нмоль/л ± 41 нмоль/л

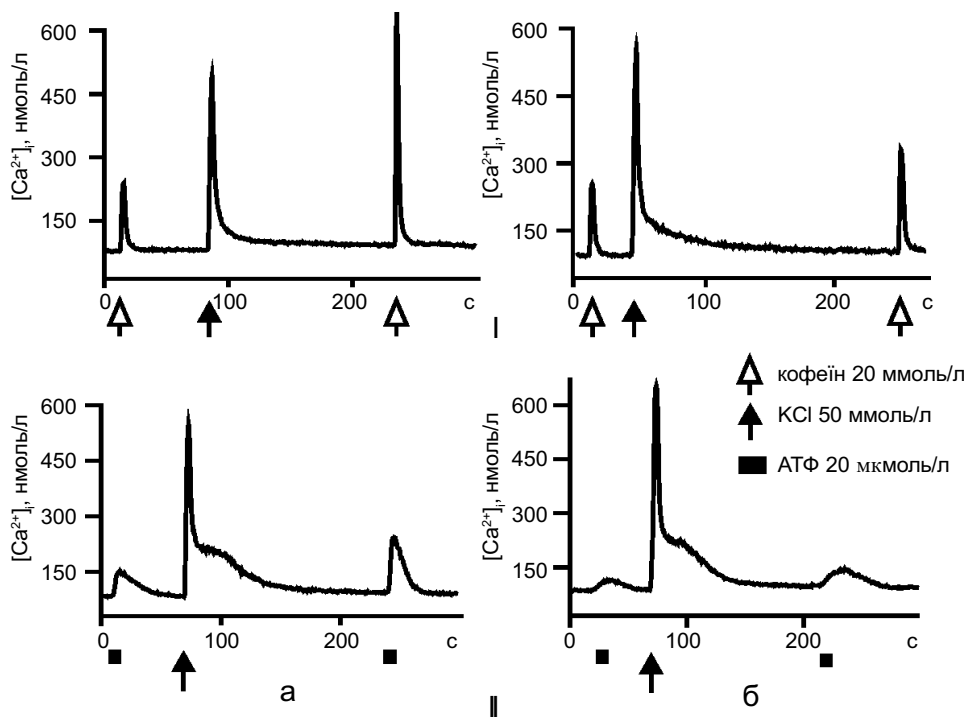


Рис. 2. Вплив запалення на вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулуму при дії кофеїну (I) та АТФ (II) у великих нейронах задньокорінцевих гангліїв мишей: а – контроль, б – запалення

($n=15$; $P<0,05$) при запаленні в нейронах заднього рогу спинного мозку щурів (рис. 3). Таким чином, наші результати вказують на те, що при периферичному запаленні погіршується функція ріанодинчутливого депо ендоплазматичного ретикулула.

Для того, щоб ініціювати продукування InsP_3 з наступним вивільненням кальцію з ендоплазматичного ретикулула нейронів задньокорінцевих гангліїв через InsP_3 -рецептори, проводилась аплікація аденозинтрифосфату (АТФ, 100 мкмоль/л) у безкальцієвому розчині. В цьому разі ситуація була цілком аналогічною до $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -сигналів, викликаних кофеїном. Амплітуда кальцієвого транзєнта, індукованого АТФ, достовірно зменшилася з 98 ± 15 ($n=12$) у контролі до 35 нмоль/л ± 3 нмоль/л ($n=9$; $P<0,005$) при запаленні (див. рис. 2,б). Після перезаповнення кальцієвого депо ендоплазматичного ретикулула за допомогою деполяризації, амплітуди викликаних АТФ $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -транзєнтів також достовірно зменшувались у нейронах тварин з периферичним запаленням порівняно з такими контрольних мишей. У середньому амплітуда кальцієвого транзєнта, викликаного АТФ, становила 158 нмоль/л ± 15 нмоль/л ($n=12$) у контролі та 60 нмоль/л ± 7 нмоль/л ($n=9$;

$P<0,001$) при запаленні (див. рис. 2,б). Як було показано раніше [8], аплікація АТФ у безкальцієвому розчині у нейронах заднього рогу спинного мозку не викликає підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ($n=100$), що свідчить про відсутність активних InsP_3 -рецепторів на їхній сомі.

Для аналізу можливого внеску мітохондрій у зміни кальцієвої сигналізації сенсорних нейронів мишей при інфламаторному болю, проводилась преаплікація мітохондріального протонифору карбонілціанід *m*-хлорофенілгідрозону (СССР), який попереджував накопичення іонів кальцію мітохондріями. У контрольних клітинах аплікація СССР (10 мкмоль/л) перед деполяризацією КСІ спричинила збільшення амплітуди підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$, викликаного деполяризацією, що свідчить про участь мітохондрій у процесі швидкого захоплення іонів кальцію під час досягнення піку транзєнта. Не знайдено жодних істотних змін у цьому підвищенні у тварин з ін'єкцією карагеніну. Аплікація СССР після досягнення піка транзєнта, спричиняла додаткове підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$, що говорить про значний викид кальцію, який був попередньо накопичений мітохондріями. В усіх типах нейронів з запаленням таке підвищення

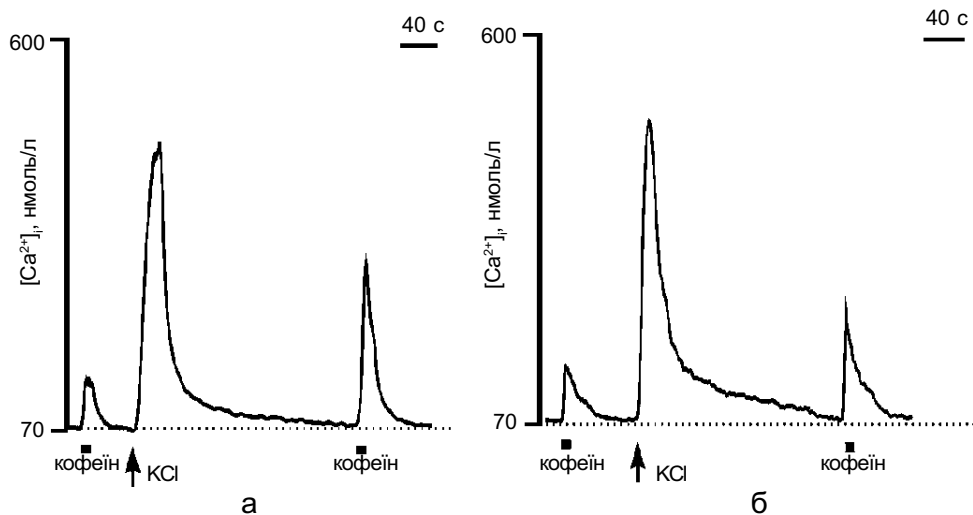


Рис. 3. Вплив запалення на вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулула при дії кофеїну у нейронах заднього рогу спинного мозку щурів: а – контроль, б – запалення

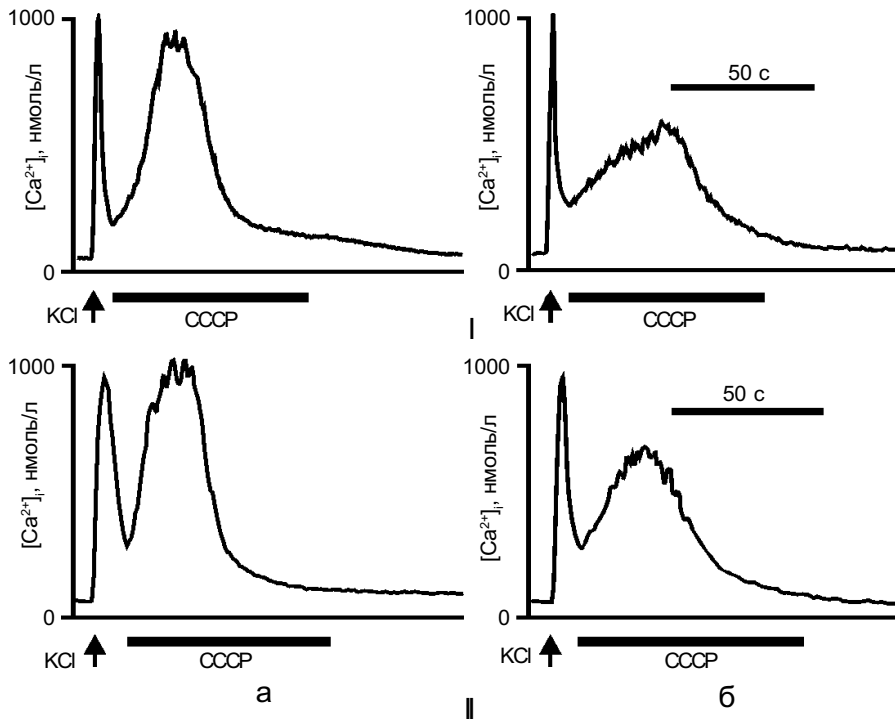


Рис. 4. Вивільнення кальцію з мітохондрій при дії мітохондріального протоніатора карбоніл ціанід *m*-хлорофенілгідрозону (СССР, 10 ммоль/л) у малих (I) і великих (II) нейронах задньокорінцевих гангліїв мишей у контролі (а) та при запаленні (б)

значною мірою зменшувалося (рис. 4, 5). У середньому у малих нейронах задньокорінцевих гангліїв амплітуда кальцієвого

транзिएнта, викликаного аплікацією СССР, після деполяризації (у відсотках від максимальної амплітуди транзिएнта, індуков-

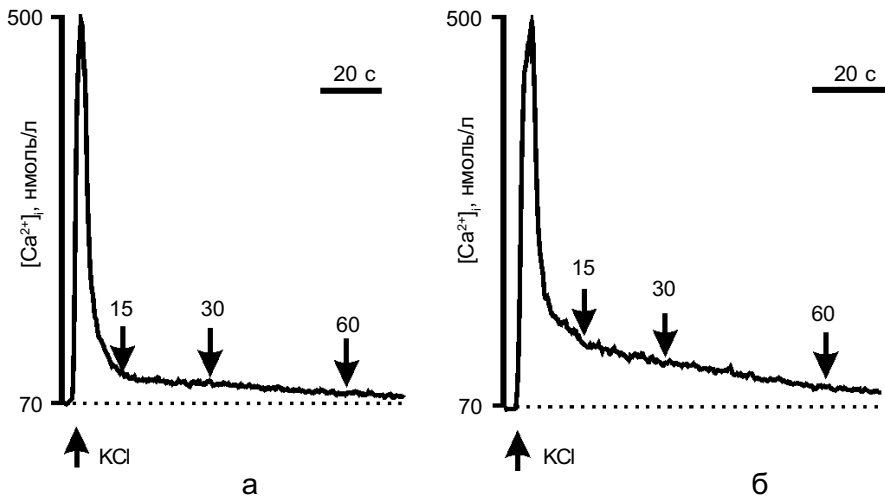


Рис. 5. Вивільнення кальцію з мітохондрій при дії мітохондріального протоніатора карбоніл ціанід *m*-хлорофенілгідрозону (СССР, 10 ммоль/л) у нейронах заднього рогу спинного мозку щурів у контролі (а) та при запаленні (б)

ваного деполяризацією), достовірно знизилася з 84 ± 15 ($n=35$) у контролі до $49\% \pm 6\%$ за умов запалення ($n=22$; $P<0,05$; див. рис. 4,а), а у великих нейронах з 71 ± 10 ($n=21$) у контролі до $38\% \pm 9\%$ ($n=25$; $P<0,05$, див. рис. 4,б) відповідно. У нейронах заднього рогу спинного мозку щурів значення цих показників становили 36 ± 6 ($n=34$) і $16\% \pm 4\%$ ($n=9$; $P<0,05$) у контролі та при запаленні відповідно (рис. 5). Отримані результати свідчать про те, що запалення пов'язане з істотним зниженням мітохондріями захоплення кальцію у великих і малих нейронах задньокорінцевих гангліїв та нейронах заднього рогу спинного мозку, в той час як ефективність Na^+ – Ca^{2+} -обмінника мітохондрій, здається, залишається непошкодженою.

ОБГОВОРЕННЯ

У цій роботі досліджені можливі механізми, які лежать в основі розвитку центральної сенситизації під час запалення. Особливість полягає в тому, що запалення, викликане карагеніном, продукує зміну функції внутрішньоклітинних Ca^{2+} -акумуляуючих структур у первинних сенсорних нейронах мишей і вторинних сенсорних нейронах щурів. Ці зміни стосуються функцій мітохондрій і кальцієвих депо ендоплазматичного ретикулула нейронів, а саме зменшення амплітуд кофеїн, АТФ, та СССР індукованих транзентів, що виміряні у нейронах задньокорінцевих гангліїв і заднього рогу спинного мозку, ізольованих з боку, де було проведено ін'єкцію після 3 год ініціювання запалення. Часовий характер цих змін добре корелює з розвитком алодинії і гіпералгезії, що досліджені в тому самому інтервалі після пошкодження [16]. Наші результати допускають можливість того, що зменшення кальційакумуляуючої активності мітохондрій та ендоплазматичного ретикулула може бути чинником, який робить вклад у центральну сенситизацію. У природних умовах знайдені зміни можуть

до певної міри корегуватися частотою, кількістю та ритмічністю виділення нейромедіатора з синаптичних закінчень первинних нейронів і посиленням його дії при запаленні.

Раніше вже обговорювався факт порушення функції внутрішньоклітинних депо при інших больових синдромах [30]. Показано суттєве зниження продукції міоїнозиту, зміну активності фосфоліпази С і циклу арахідонової кислоти [29], що може бути причиною порушення функції інозитолтрифосфатного депо ендоплазматичного ретикулула. Висувалися припущення, що ці порушення можуть сприяти розвитку нейропатичного болю [28]. Згідно з нашими результатами, зменшується активність ріанодинових і метаботропних рецепторів АТФ при периферичному запаленні, що теж може призводити до зниження активності ретикулула. Пригнічення функції метаботропних пуринергічних рецепторів може відіграти важливу роль у системі передачі ноцицептивних сигналів. Значення мітохондрій у посттетанічній потенціації та виділенні нейромедіаторів також доведено багатьма авторами [9, 17, 25].

На завершення слід вказати, що з результатів усіх проведених досліджень випливає ще одне цікаве спостереження. Незважаючи на порушення функції внутрішньоклітинних структур, змін у базальному вмісті цитозольного кальцію, швидкості підвищення кальцієвих транзентів, викликаних деполяризацією цитоплазматичної мембрани, та їх амплітуд у нейронах тварин з синдромом інфламаторного болю не відмічається. Це може бути пов'язано зі зміною мембранного потенціалу нейронів та експресії різних типів кальцієвих каналів при запаленні. Вивчення питань, пов'язаних зі змінами кальційрегулюючої функції внутрішньоклітинних структур і мембранних іонних каналів плазмалемі при периферичному запаленні, становить безумовний інтерес для подальших досліджень.

Робота підтримана грантом JDRF # 1-2004-30

N. Voitenko, E. Potapenko, V. Shishkin

CHANGES OF INTRACELLULAR CALCIUM-REGULATING MECHANISMS OF PRIMARY AND SECONDARY SENSORY NEURONES UNDER PERIFERAL INFLAMMATION

Here we summarize the results of experimental investigation of changes in intracellular calcium homeostasis in mice and rat primary (dorsal root ganglia, DRG) and secondary (dorsal horn, DH) sensory neurons under carrageenan-induced periferal inflammation. A decrease in a calcium accumulation in both inositoltriphosphate- and caffeine-sensitive endoplasmic reticulum calcium stores has been detected in primary sensory neurons under condition of peripheral inflammation. We have also shown a decrease in the caffeine-induced calcium release in dorsal horn neurons of inflamed rat as compared to control ones. Decrease in the Ca²⁺-accumulating properties of mitochondria has been demonstrated in both DRG and DH neurons with carrageenan-induced inflammation as compared with neurons of control animals. We conclude that changes in Ca²⁺-regulating structures of primary and secondary sensory neurons could possibly lead to alterations in the transmission of nociceptive signals during inflammation.

A. A. Bogomoletz Institute of physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ahluwalia J., Urban L., Capogna M. et al. Cannabinoid 1 receptors are expressed in nociceptive primary sensory neurons // *Neuroscience*. – 2000. – **100**, № 4. – P. 685–688.
2. Bowersox S.S., Gadbois T., Singh T. et al. Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1996. – **279**, № 3. – P. 1243–1249.
3. Di Giulio A.M., Lesma E., Gorio A. Diabetic neuropathy in the rat: 1. Alcar augments the reduced levels and axoplasmic transport of substance P // *J. Neurosci. Res.* – 1995. – **40**, № 3. – P. 414–419.
4. Grynkiwicz G., Poenie M., Tsien R.Y. A new generation of Ca²⁺ indicators with greatly improved fluorescence properties // *J. Biol. Chem.* – 1985. – **260**, № 6. – P. 3440–3450.
5. Kirischuk S., Voitenko N., Kostyuk P. et al. Age-associated changes of cytoplasmic calcium homeostasis in cerebellar granule neurons in situ: investigation on thin cerebellar slices // *Exp. Gerontol.* – 1996. – **31**, № 4. – P. 475–487.
6. Kostyuk E., Svichar N., Shishkin V. et al. Role of mitochondrial dysfunction in calcium signalling alterations in dorsal root ganglion neurons of mice with experimentally-induced diabetes // *Neuroscience*. – 1999. – **90**, № 2. – P. 535–541.

7. Kostyuk E., Voitenko N., Kruglikov I. et al. Diabetes-induced changes in calcium homeostasis and the effects of calcium channel blockers in rat and mice nociceptive neurons 13 // *Diabetologia*. – 2001. – **44**, № 10. – P. 1302–1309.
8. Kruglikov I., Shutov L., Potapenko E. et al. Metabotropic purinoreceptors in rat dorsal horn neurones: predominant dendritic location // *Neuroreport*. – 2001. – **12**, № 16. – P. 3503–3507.
9. Melamed-Book N., Rahamimoff R. The revival of the role of the mitochondrion in regulation of transmitter release // *J. Physiol.* – 1998. – **509** (Pt 1). – P. 2.
10. Millan M.J. The induction of pain: an integrative review // *Prog. Neurobiol.* – 1999. – **57**, № 1. – P. 1–164.
11. Murase K., Ryu P.D., Randic M. Excitatory and inhibitory amino acids and peptide-induced responses in acutely isolated rat spinal dorsal horn neurons // *Neurosci. Lett.* – 1989. – **103**, № 1. – P. 56–63.
12. Shishkin V., Potapenko E., Kostyuk E. et al. Role of mitochondria in intracellular calcium signaling in primary and secondary sensory neurones of rats // *Cell. Calcium*. – 2002. – **32**, № 3. – P. 121–130.
13. Shmigol A., Kirischuk S., Kostyuk P. et al. Different properties of caffeine-sensitive Ca²⁺ stores in peripheral and central mammalian neurones // *Pflug. Arch.* – 1994. – **426**, № 1–2. – P. 174–176.
14. Shmigol A., Kostyuk P., Verkhatsky A. Role of caffeine-sensitive Ca²⁺ stores in Ca²⁺ signal termination in adult mouse DRG neurones // *Neuroreport*. – 1994. – **5**, № 16. – P. 2073–2076.
15. Shmigol A., Verkhatsky A., Isenberg G. Calcium-induced calcium release in rat sensory neurons // *J. Physiol. (Lond.)*. – 1995. – **489**, № Pt 3. – P. 627–636.
16. Stanfa L.C., Dickenson A.H. The role of non-N-methyl-D-aspartate ionotropic glutamate receptors in the spinal transmission of nociception in normal animals and animals with carrageenan inflammation // *Neuroscience*. – 1999. – **93**, № 4. – P. 1391–1398.
17. Stanton P.K., Schanne F.A. Hippocampal long-term potentiation increases mitochondrial calcium pump activity in rat // *Brain. Res.* – 1986. – **382**, № 1. – P. 185–188.
18. Svichar N., Shishkin V., Kostyuk E. et al. Changes in mitochondrial Ca²⁺ homeostasis in primary sensory neurons of diabetic mice // *Neuroreport*. – 1998. – **9**, № 6. – P. 1121–1125.
19. Szalai G., Krishnamurthy R., Hajnoczky G. Apoptosis driven by IP(3)-linked mitochondrial calcium signals // *EMBO J.* – 1999. – **18**, № 22. – P. 6349–6361.
20. Usachev Y., Verkhatsky A. IBMX induces calcium release from intracellular stores in rat sensory neurones // *Cell. Calcium*. – 1995. – **17**, № 3. – P. 197–206.
21. Vasquez E., Bar K.J., Ebersberger A. et al. Spinal prostaglandins are involved in the development but not the maintenance of inflammation-induced spinal hyperexcitability // *J. Neurosci.* – 2001. – **21**, № 22. – P. 9001–9008.

22. Voitenko N., Gerber G., Youn D. et al. Peripheral inflammation-induced increase of AMPA-mediated currents and Ca²⁺ transients in the presence of cyclothiazide in the rat substantia gelatinosa neurons / *Cell. Calcium*. – 2004. – **35**, № 5. – P. 461–469.
23. Voitenko N.V., Kostyuk E.P., Kruglikov I.A. et al. Changes in calcium signalling in dorsal horn neurons in rats with streptozotocin-induced diabetes // *Neuroscience*. – 1999. – **94**, № 3. – P. 887–890.
24. Voitenko N.V., Kruglikov I.A., Kostyuk E.P. et al. Effect of streptozotocin-induced diabetes on the activity of calcium channels in rat dorsal horn neurons 45 // *Ibid.* – 2000. – **95**, № 2. – P. 519–524.
25. Vorobjev V.S., Sharonova I.N., Haas H.L. et al. Differential modulation of AMPA receptors by cyclothiazide in two types of striatal neurons // *Eur. J. Neurosci.* – 2000. – **12**, № 8. – P. 2871–2880.
26. Werth J.L., Usachev Y.M., Thayer S.A. Modulation of calcium efflux from cultured rat dorsal root ganglion neurons // *J. Neurosci.* – 1996. – **16**, № 3. – P. 1008–1015.
27. Werth J.L., Zhou B., Nutter L.M. et al. 2',3'-Dideoxycytidine alters calcium buffering in cultured dorsal root ganglion neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1996. – **279**, № 3. – P. 1243–1249.
28. Yagihashi S. Pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: lessons from animal models // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 1997. – **2**, № 2. – P. 113–132.
29. Yagihashi S., Kamijo M., Baba M. et al. Effect of aminoguanidine on functional and structural abnormalities in peripheral nerve of STZ-induced diabetic rats / *Diabetes*. – 1992. – **41**, № 1. – P. 47–52.
30. Yu J.Z., Quamme G.A., McNeill J.H. Altered [Ca²⁺]_i mobilization in diabetic cardiomyocytes: responses to caffeine, KCl, ouabain, and ATP // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1995. – **30**, № 1. – P. 9–20.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,
Київ*

*Матеріал надійшов
до редакції 12.05.2004*