

І. А. Кругликов, Л.П. Шутов, В. О. Шишкін, О. П. Костюк,  
Є. С. Потапенко, Н. В. Войтенко

## Порушення внутрішньоклітинних механізмів сенсорних нейронів при експериментальному цукровому діабеті

*В представленной работе суммированы данные по исследованию изменений внутриклеточного кальциевого гомеостаза в сенсорных нейронах крыс со стрептозотоцининдуцированным сахарным диабетом. Эксперименты были проведены в связи с возможным нарушением процессов возбуждения и синаптической передачи при данном заболевании. Выявлено снижение кальцийаккумулирующей функции эндоплазматического ретикулула - как инозитолтрифосфат-, так и рианодинчувствительного депо - в первичных сенсорных нейронах спинномозговых ганглиев и вторичных сенсорных нейронах дорсального рога спинного мозга. Не было отмечено существенных изменений амплитуды кальциевых транзиентов, обусловленных активацией потенциалзависимых кальциевых каналов, однако отмечено изменение влияния на них блокаторов класса дигидропиридинов. Показано изменение фармакологической чувствительности потенциалзависимых кальциевых каналов, преимущественно L-типа, возможно, связанное с нарушением функциональной связи между мембранными каналами и рианодиновым депо эндоплазматического ретикулула. Возможной причиной изменения кальциевых транзиентов, вызванных активацией пурино- и глутаматных рецепторов, является угнетение захвата кальция эндоплазматическим ретикулулом при сахарном диабете. Это, в свою очередь, может привести к существенному повышению остаточного цитозольного кальция после деполаризации клетки, что характерно для данной патологии [17].*

### ВСТУП

Розвиток цукрового діабету та його ускладнень - нині одне з найбільш важливих клінічних питань. Недостатність експериментальних даних стосовно цієї проблеми робить доцільним продовження досліджень різних аспектів перебігу захворювання. За останні роки ми все більше уваги зконцентрували на вивченні змін кальцієвого гомеостазу у первинних і вторинних ноціцептивних нервових клітинах. Це питання важливе у зв'язку з можливістю впливу нейропатій при цукровому діабеті на порушення кальцієвої сигналізації та змін у больовій чутливості і синаптичній передачі [4, 9].

Було встановлено, що в процесі розвитку цукрового діабету відмічається подовження процесу спаду кальцієвого транзиента та підвищення рівня залишкового цитозольного кальцію при збудженні клітини. У попередніх роботах показано, що у зазначених процесах істотну роль відіграють порушення функції мітохондрій [10, 14] та зміни в ефективності застосування блокаторів потенціалзалежних кальцієвих каналів групи дигідропіридинів [18]. Ці результати корелюють з даними інших авторів [2,9] і можуть свідчити про зміну функціональної активності кальцієвих потенціалзалежних каналів L-типу у соматичних клітинах при експериментальному діабеті.

У процесах регулювання вмісту внутрішньоклітинного кальцію ( $[Ca^{2+}]_i$ ) мають значення не лише потенціалзалежні кальцієві канали, але і лігандкеровані рецептори, а також внутрішньоклітинні кальційрегулюючі структури, такі як мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум. Кальційіндукований викид кальцію (CICR) з ріанодинчутливого депо ендоплазматичного ретикулума бере участь у формуванні амплітуди кальцієвих сигналів, викликаних деполяризацією [19, 20]. Інозитолтрифосфатчутливе депо ретикулума таке регулювання, можливо, здійснює за рахунок зв'язку з мітохондріями [15]. Зміни функцій зазначених структур можуть сприяти порушенням процесів збудження клітини, виділення нейротрансмітерів і розвитку явищ апоптозу [7].

Нині значна увага приділяється змінам канабіноїдних і ваналойдних рецепторів у сенсорних нейронах задньокорінцевих гангліїв, що також відповідають за пригнічення та посилення передачі ноціцептивних сигналів [1]. Водночас немає чітких відомостей про характер зміни при цукровому діабеті функції глутаматних і пуринорецепторів, особливо їх метаболічного компонента.

Метою нашого дослідження було вивчення функції як ріанодинчутливого, так і інозитолтрифосфатчутливого кальцієвих депо ендоплазматичного ретикулума у ноціцептивних нейронах щурів з стрептозоточиніндукованим експериментальним цукровим діабетом, а також продовження вивчення характеру зміни активності потенціалкерованих кальцієвих каналів.

## МЕТОДИКА

Експерименти проводили на тонких зрізах спинного мозку щурів і на гостроізолюваних нейронах задньокорінцевих гангліїв. В експеримент брали щурів лінії Вістар двох груп: контрольної (30 щурів) та тварин з стрептозоточиніндукованим діабетом (34 щура). Діабет моделювали внутрішньоочеревинним введенням стрептозоточину (STZ, фірми "Sigma",

80 мг/кг, розведеного в 0,9 %-му розчині NaCl). Контрольних тварин та тварин з діабетом витримували на стандартній дієті. В експеримент брали тварин через 3 тиж після ін'єкції. Концентрація глюкози в крові була в діапазоні 5-8 і 15-28 ммоль/л для контрольних тварин і тварин з діабетом відповідно.

Використовували стандартну методику виділення тонких зрізів спинного мозку тварин, анестезованих ефіром [12]. Зрізи товщиною 300 мкм нарізали з L6-L7 сегментів спинного мозку за допомогою вібротому (фірми "Campden Instrument LTD"). Усі досліджені нейрони були вибрані з I та II ламін дорсального рога.

Нейрони задньокорінцевих гангліїв ізолювали за стандартними методиками [16] за допомогою ферментативної обробки в сольовому розчині Тірде з додаванням 1 мг/мл протеази (фірми "Sigma", тип XIV) та 2 мг/мл колагенази (фірми "Worthington Biochemical Corporation", тип I).

Нейрони дорсального рога завантажували флуоресцентним індикатором кальцію Fura-2 методом інкубації зрізів спинного мозку в розчині, який містив 10 мкмоль/л Fura-2/AM і 0,02% Pluronic F-127 (протягом 50 хв при 35°C). Упродовж завантаження барвника розчин зі зрізами оксигенували карбогеном (5 % CO<sub>2</sub> і 95 % O<sub>2</sub>). Для збудження Fura-2, клітини почергово опромінювали світлом с довжиною хвилі 360 ± 5 і 390 нм ± 5 нм. Світло емісії збиралося фотопомножувачем на довжині хвилі 510 нм ± 10 нм.

Концентрацію цитозольного кальцію в нейронах задньокорінцевих гангліїв вимірювали за допомогою кальційчутливого флуоресцентного барвника Indo-1. Нейрони завантажувалися індикатором кальцію Indo-1 методом інкубації клітин у розчині Тірде, що містив 7 мкмоль/л Indo-1/AM та 0,02% Pluronic F-127. Флуоресценція збуджувалася світлом с довжиною хвилі 360 нм ± 5 нм. Світло емісії збиралося парою фотоелектронних помножувачів на хвилях 400 ± 10 і 500 нм ± 10 нм. Цитоплазматичну концентрацію кальцію розраховували за формулою Грінкевича [8].

Аналогові сигнали подавалися в IBM-сумісний персональний комп'ютер через внутрішній інтерфейс TIDA (фірма "TIDA Valtelle", Німеччина). Обробку та їх статистичний аналіз здійснювали за допомогою TIDA, версії 5,5 та Microsoft Excel.

Фізіологічний розчин, що використовували в експериментах на зрізах спинного мозку містив (ммоль/л): NaCl – 128, KCl – 2, CaCl<sub>2</sub> – 2,5, MgSO<sub>4</sub> – 1,5, NaHCO<sub>3</sub> – 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,6, глюкоза – 10, рН 7,4, при безперервному оксигенуванні 5 % CO<sub>2</sub> і 95 % O<sub>2</sub>. Склад розчину Тіроде (ммоль/л): NaCl – 140, KCl – 2, CaCl<sub>2</sub> – 2, MgCl<sub>2</sub> – 1,2, HEPES/NAOH – 10, глюкоза – 10, рН 7,4. Для приготування зовнішньоклітинного розчину з підвищеним вмістом калію іони натрію ізотонічно заміщали іонами калію. Всі експерименти були проведені при 32 - 35° С.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Дослідження функцій кальційрегулюючих внутрішньоклітинних механізмів нейронів дорсального рога спинного мозку проводилося за допомогою розчинів АТФ і глутамату як у нормальному фізіологічному розчині, так і у розчині, вільному від іонів кальцію. Це дозволяє відокремити функцію метаболічних рецепторів у створенні відповідних кальцієвих транзєнтів. За контрольних умов під впливом глутамату збільшення  $[Ca^{2+}]_i$  виникає за допомогою активації двох механізмів. Одним з них може бути активація іонотропних глутаматних рецепторів, що пропускають потік іонів кальцію крізь мембрану, другим - активація метаболічних глутаматних рецепторів, що діють через систему G-білків та викликають вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулула. При прикладанні глутамату (100 мкмоль/л, 10с) до нейронів дорсального рогу спинного мозку у нормальному розчині відмічалася підвищення  $[Ca^{2+}]_i$  у нейронах як контрольних, так і тварин з діабетом. Амплітуда цих транзєнтів становила 216 нмоль/л  $\pm$  19 нмоль/л (n=14) у нейронах контрольних тварин і 145 нмоль/л

$\pm$  20 нмоль/л (n=7) у нейронах дослідних тварин (P<0,01). Зниження амплітуди кальцієвих транзєнтів, викликаних аплікацією глутамату, становило 33%. У разі прикладання глутамату до нейронів дорсального рога спинного мозку у безкальцієвому розчині амплітуда глутаматіндукованих  $[Ca^{2+}]_i$  транзєнтів знижувалася до 176  $\pm$  21 (n=13) і 80 нмоль/л  $\pm$  15 нмоль/л (n=9) у нейронах контрольних тварин і тварин з діабетом відповідно (P<0,01). Зниження амплітуди кальцієвих транзєнтів, викликаних аплікацією глутамату у безкальцієвому розчині, становило 54%. Типові кальцієві транзєнти наведено на рис. 1.

Таким чином, при цукровому діабеті відмічається зниження функції метаболічних глутаматних рецепторів у відповідь на збудження нейротрансмітером. Показано, що активність інозитолтрифосфатчутливого кальцієвого депо ендоплазматичного ретикулула змінюється при цукровому діабеті.

Аналогічні дослідження були проведені щодо впливу АТФ на  $[Ca^{2+}]_i$  у нейронах дорсального рога спинного мозку. Як відомо, АТФ може діяти на клітину через P2X (іонотропні) та P2Y (що діють через систему G-білків) рецептори. Група P2X рецепторів може брати участь у проведенні ноціцептивної інформації [5]. У разі прикладання АТФ (200 мкмоль/л, 10с) до нейронів дорсального рога спинного мозку після деполаризації у нормальному розчині відмічалася підвищення  $[Ca^{2+}]_i$  у нейронах як контрольних тварин, так і тварин з діабетом. Амплітуда цих транзєнтів не відрізнялася достовірно та становила 237  $\pm$  14 (n=30) та 210 нмоль/л  $\pm$  23 нмоль/л (n=17) відповідно, зменшення складало 11%. При прикладанні АТФ контрольних і дослідних тварин у безкальцієвому розчині амплітуда АТФ-індукованих  $[Ca^{2+}]_i$  транзєнтів знижувалася до 182  $\pm$  15 (n=17) та до 114 нмоль/л  $\pm$  6 нмоль/л (n=21) відповідно (P<0,01). Зниження амплітуди кальцієвих транзєнтів, викликаних аплікацією АТФ у безкальцієвому розчині, становило 38%. Ці результати свідчать про те, що в нейронах

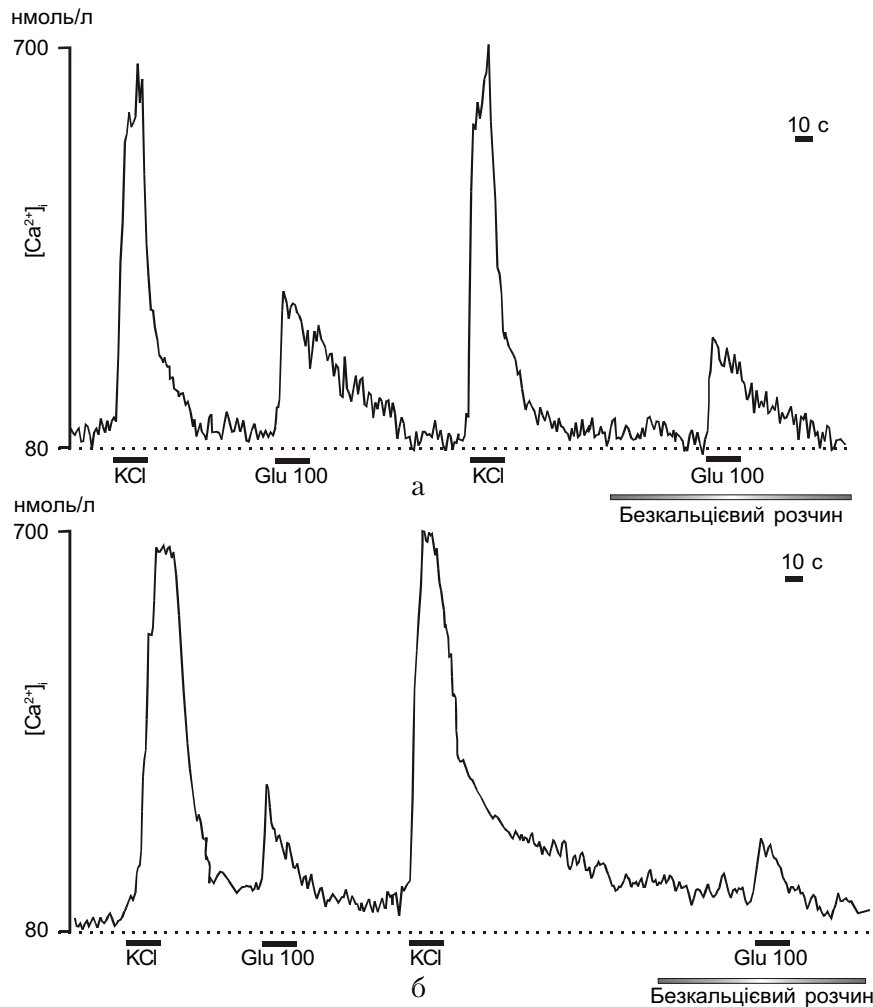


Рис. 1. Глутаматіндуковане підвищення  $[Ca^{2+}]_i$  у звичайному та безкальцієвому розчині у нейронах дорсального рога у контрольних тварин (а). Аплікація гіперкальцієвого розчину використовувалася для перезавантаження внутрішньоклітинних депо та у тварин з стрептозотоциніндукованим діабетом (б).

дорсального рога спинного мозку у контрольних тварин експресовані іонотропні P2X і метаботропні P2Y рецептори. У разі цукрового діабету відмічається перерозподіл вкладу іонотропних і метаботропних пуринорецепторів у генерацію кальцієвого сигналу: внесок іонотропних збільшується, а метаботропних зменшується. Типові приклади кальцієвих транзентів наведено на рис. 2.

Таким чином, наші результати вказують на те, що за умов цукрового діабету погіршується дія різних типів метаботропних

рецепторів та, відповідно, функція інозитолтрифосфатчутливого депо ендоплазматичного ретикулума.

У попередніх досліджах нами були показані зміни функції ріанодинового (кофеїнчутливого) кальцієакуючого депо ендоплазматичного ретикулума у нейронах спинного мозку [17]. Прикладання кофеїну (20 ммоль/л, 5с) до нейронів спинномозкових гангліїв викликало підвищення  $[Ca^{2+}]_i$  у нейронах як контрольних тварин, так тварин з діабетом. Амплітуда цих транзентів становила  $1083 \text{ нмоль/л} \pm 93 \text{ нмоль/л}$  ( $n=14$ ) у нейронах контрольних тварин та  $757 \text{ нмоль/л} \pm 72 \text{ нмоль/л}$  ( $n=16$ ) у нейронах дослідних тварин ( $P<0,01$ ). Зниження амплітуди кальцієвих транзентів, викликаних аплікацією кофеїну після деполяризації мембрани, становило 30%.

Слід відзначити, що суттєвих змін амплітуди кальцієвих транзентів у відповідь на деполяризацію цитоплазматичної мембрани не було виявлено як у первинних, так і у вторинних сенсорних нейронах.

Нині деякими авторами показано функціональний зв'язок між ріанодиновим рецептором EP і кальцієвим каналом L-типу [3, 6]. Це може бути важливим для регуляції нейрональної електричної активності та синаптичної пластичності. У зв'язку з цим нами було проведено дослідження впливу відомо-

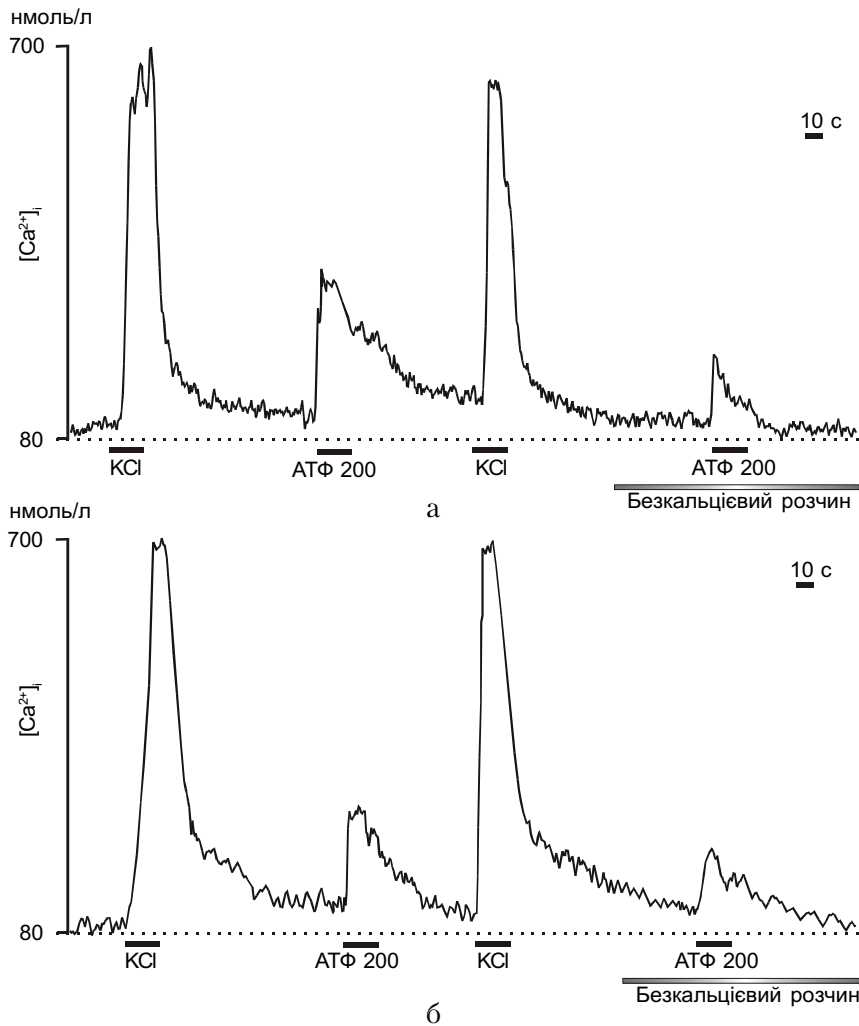


Рис. 2. АТФ-індуковане підвищення  $[Ca^{2+}]_i$  у звичайному та безкальцієвому розчині у нейронах дорсального рога у контрольних тварин (а) та у тварин з стрептозотоциніндукованим діабетом (б).

го блокатора L-типу кальцієвих каналів ніфедипіну на кальцієві транзйенти у первинних і вторинних сенсорних нейронах.

У разі прикладання ніфедипіну до малих сенсорних нейронів спинномозкових гангліїв під час викликання деполяризації гіперкалієвим розчином (50 ммоль/л KCl) відмічалася зниження амплітуди кальцієвого транзйента від  $711 \pm 90$  ( $n=11$ ) до  $456$  нмоль/л  $\pm 72$  нмоль/л ( $n=11$ ) у контрольних тварин та від  $562 \pm 40$  ( $n=8$ ) до  $249$  нмоль/л  $\pm 17$  нмоль/л ( $n=8$ ) у нейронах тварин з цукро-

вим діабетом. Амплітуда  $[Ca^{2+}]_i$  транзйента зменшувалася на 36 і 54% відповідно ( $P<0,05$ ). У великих нейронах ніфедипін викликав зниження амплітуди кальцієвого транзйента від  $566 \pm 57$  ( $n=16$ ) до  $303$  нмоль/л  $\pm 37$  нмоль/л ( $n=16$ ) у контрольних тварин та від  $790 \pm 105$  ( $n=8$ ) до  $245$  нмоль/л  $\pm 36$  нмоль/л ( $n=8$ ) у щурів з діабетом відповідно. Зменшення амплітуди  $[Ca^{2+}]_i$  транзйента було 43 та 66% відповідно ( $P<0,05$ ). Посилене зниження амплітуд кальцієвих транзйентів також відмічалася у разі прикладання ніфедипіну до сенсорних нейронів дорсального рога спинного мозку у щурів з цукровим діабетом порівняно з контрольними тваринами. У нейронах дорсального рога ніфедипін викликав зниження амплітуди кальцієвого транзйента від  $719 \pm 132$  ( $n = 18$ ) до  $490$  нмоль/л  $\pm 36$  нмоль/л ( $n=8$ ) у контрольних тварин та від  $694 \pm 155$  ( $n=22$ ) до  $248$  нмоль/л  $\pm 21$  нмоль/л ( $n=13$ ) у щурів з діабетом. Зменшення амплітуди  $[Ca^{2+}]_i$  транзйента становило 31 та 64% відповідно ( $P<0,01$ ), (рис. 3). Отримані результати можуть свідчити про те, що при СТЗ-індукованому цукровому діабеті, спостерігається зміна щільності або фармакологічної чутливості високопорогових потенціалкерованих каналів L-типу. Це також може бути проявом порушення їх функціонального зв'язку з кофеїнчутливими кальцієвими депо ER.

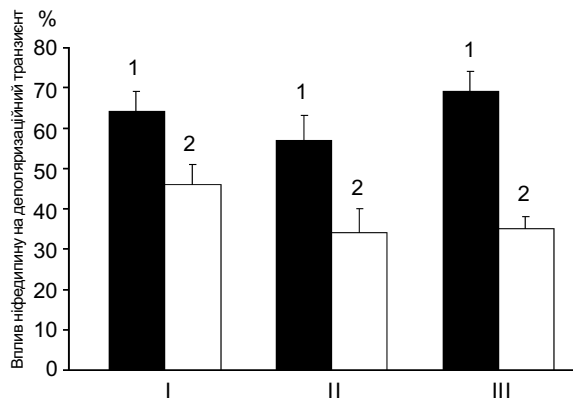


Рис. 3. Відсоток залишку  $[Ca^{2+}]_i$  транзєнта викликаного аплікацією гіперкальєвого розчину під дією ніфедипіну, у малих (I) і великих (II) нейронах задньокорінцевих гангліїв і в нейронах дорсального рога (III) спинного мозку: 1 - контрольні тварини, 2 - тварини з експериментально викликаним цукровим діабетом.

## ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать про зміну функції внутрішньоклітинних кальційакумулюючих структур у сенсорних нейронах шурів з СТЗ-індукованим діабетом уже на ранніх етапах розвитку захворювання. Ці зміни стосуються функції багатьох кальційрегулюючих структур. До них належать мітохондрії [10], кальцієві депо ендоплазматичного ретикулула та потенціалкервані дигідропіридинчутливі кальцієві канали плазмалеми, як це показано у нашій роботі. За природних умов знайдені зміни можуть певною мірою коригуватися частотою, кількістю та ритмічністю виділення нейротрансмітера з синаптичних закінчень первинних нейронів і посиленням його іонотропної дії при цукровому діабеті.

Відомо про факт порушення функції внутрішньоклітинних депо при цукровому діабеті [22]. Показано істотне зниження продукції міоїнозитулу, зміна активності фосфоліпази С і циклу арахідонової кислоти, що може бути причиною порушення функції інозитолтрифосфатного депо ендоплазматичного ретикулула. Висувалися припущення, що ці порушення можуть сприяти розвитку ді-

бетичної нейропатії [21]. Згідно з нашими результатами, зменшується активність метаботропних рецепторів глутамату та АТФ при СТЗ-індукованому діабеті, що теж може призводити до зниження активності ретикулула. Пригнічення функції метаботропних глутаматних і пуринергічних рецепторів може відігравати важливу роль у системі передачі ноціцептивних сигналів.

Зміна функції внутрішньоклітинних депо на ранніх етапах розвитку СТЗ-індукованого діабету та при генетично-детермінованому діабеті, може мати важливе значення у підвищенні вмісту залишкового кальцію і потенціації процесів синаптичної передачі ноціцептивних сигналів з первинних на вторинні ноціцептивні нейрони. Роль мітохондрій у посттетанічній потенціації та виділенні нейротрансмітерів також показана багатьма авторами [11, 13].

У кардіоміоцитах, вилучених у тварин з діабетом, було прямо продемонстровано зниження вмісту  $Ca^{2+}$  у ріанодинчутливому депо в зв'язку з пригніченням активності  $Ca^{2+}$ -АТФази [22]. Оскільки функція останнього суттєво порушується при діабетичній патології, то це може в свою чергу викликати зворотні зміни і в функціонуванні даного типу кальцієвих каналів.

Під час проведення досліджень з короткочасним прикладанням кальцієвого блокактора ніфедипіну було встановлено, що його пригнічуюча роль на L-тип каналів при цукровому діабеті підсилюється. Слід зазначити, що аналогічні зміни функції ріанодинового рецептора та кальцієвих каналів L-типу були показані у разі цукрового діабету в кардіоміоцитах; вони коригувалися введенням інсуліну. Це може свідчити про зміну щільності каналів або про зміну фармакологічних чи структурних характеристик формуючих їх субодиниць [18].

Слід зазначити, що з усіх проведених досліджень впливає ще одне цікаве спостереження. Незважаючи на порушення функції внутрішньоклітинних структур і кальцієвих каналів плазмалеми, змін у швидкості підви-

щення кальцієвих транзєнтів та їх амплїтуд у нейронах щурів на раннїх етапах розвитку цукрового дїабету не вїдмїчається. Це може бути пов'язано зї змїною мембранного потенціалу нейронів і змїною експресїї рїзних типів кальцієвих каналів при цукровому дїабетї.

Вивчення питань, пов'язаних зї змїнами кальцїїрегулюючої функцїї внутрішньоклітинних структур і мембранних їонних каналів плазмалемї, являє собою їнтерес для подальших дослїджень.

**I.A.Kruglikov, L.P.Shutov, V.O.Shishkin,  
O.P.Kostyuk, E.S.Potapenko, N.V.Voitenko**

**INTRACELLULAR MECHANISMS OF  
CHANGES IN THE FUNCTIONING OF RAT  
SENSORY NEURONES WITH  
STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES  
MELLITUS**

Here we summarises the results of experimental investigation of changes in intracellular calcium homeostasis in sensory neurones of rats with streptozotocin - induced diabetes mellitus. Decrease in the calcium-accumulating function of both inositol-trisphosphate- as well as caffeine-sensitive endoplasmic reticulum has been detected both in primary sensory neurones of dorsal root ganglia and in secondary neurones of the spinal cord dorsal horn. Predominant depression in the functioning of metabotropic receptors of ligand-gated channels compared with those of ionotropic ones has been demonstrated. Changes in the pharmacological sensitivity of potential-operated calcium channels (predominantly of L-type), linked, probably, with alterations of functional connections between membrane channels and endoplasmic reticulum, are described. A predominant role of changes in the functioning of intracellular Ca<sup>2+</sup>-accumulating structures, leading to prolongation of depolarisation-induced Ca<sup>2+</sup> transients in primary and secondary sensory neurones and corresponding changes in the transmission of nociceptive signals during diabetic neuropathy are discussed.

*A.A.Bogomoletz Institute of Physiology, NAS,  
Kiev;*

*V.P.Komissarenko Institute of Endocrinology,  
AMS, 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, N 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. Neurophysiol.* - 1998. - 80, N 3. - P. 1236-1244.
3. *Chavis P., Fagni L., Lansman J.B. et al.* Functional coupling between ryanodine receptors and L-type calcium channels in neurons // *Nature*. - 1996. - 382, N 6593. - P. 719-722.
4. *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, N 3. - P. 414-419.
5. *Ding Y., Cesare P., Drew L. et al.* ATP, P2X receptors and pain pathways // *J Auton Nerv Syst.* - 2000. - 81, N 1-3. - P. 289-294.
6. *Fagni L., Chavis P., Ango F. et al.* Complex interactions between mGluRs, intracellular Ca<sup>2+</sup> stores and ion channels in neurons // *Trends Neurosci.* - 2000. - 23, N 2. - P. 80-88.
7. *Green D.A., Stevens M.J.* Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. In: *Diabetic Neuropathy, new concept and insights.* - Amsterdam-Lausanne-New-York-Oxford-Shannon-Tokyo, 1995.
8. *Grynkiewicz G., Poenie M., Tsien R.Y.* A new generation of Ca<sup>2+</sup> indicators with greatly improved fluorescence properties // *J. Biol. Chem.* - 1985. - 260, N 6. - P. 3440-3450.
9. *Hall K.E., Sima A.A., Wiley J.W.* Voltage-dependent calcium currents are enhanced in dorsal root ganglion neurones from the Bio Bred/Worcester diabetic rat // *J. Physiol (Lond).* - 1995. - 486, N Pt 2. - P. 313-322.
10. *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, N 2. - P. 535-541.
11. *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.
12. *Randic M., Cheng G., Kojic L.* kappa-opioid receptor agonists modulate excitatory transmission in substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord // *J. Neurosci.* - 1995. - 15, N 10. - P. 6809-6826.

13. *Stanton P.K., Schanne F.A.* Hippocampal long-term potentiation increases mitochondrial calcium pump activity in rat // *Brain. Res.* - 1986. - 382, N 1. - P. 185-188.
14. *Svichar N., Shishkin V., Kostyuk E. et al.* Changes in mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in primary sensory neurons of diabetic mice // *Neuroreport.* - 1998. - 9, N 6. - P. 1121-1125.
15. *Szalai G., Krishnamurthy R., Hajnoczky G.* Apoptosis driven by IP(3)-linked mitochondrial calcium signals // *EMBO J.* - 1999. - 18, N 22. - P. 6349-6361.
16. *Usachev Y., Shmigol A., Pronchuk N. et al.* Caffeine-induced calcium release from internal stores in cultured rat sensory neurons // *Neuroscience.* - 1993. - 57, N 3. - P. 845-859.
17. *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 // *Ibid.* - 1999. - 94, N 3. - P. 887-890.
18. *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 // *Ibid.* - 2000. - 95, N 2. - P. 519-524.
19. *Werth J.L., Thayer S.A.* Mitochondria buffer physiological calcium loads in cultured rat dorsal root ganglion neurons // *J. Neurosci.* - 1994. - 14, N 1. - P. 348-356.
20. *Werth J.L., Usachev Y.M., Thayer S.A.* Modulation of calcium efflux from cultured rat dorsal root ganglion neurons // *Ibid.* - 1996. - 16, N 3. - P. 1008-1015.
21. *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, N 1. - P. 47-52.
22. *Yu J.Z., Quamme G.A., McNeill J.H.* Altered  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  mobilization in diabetic cardiomyocytes: responses to caffeine, KCl, ouabain, and ATP // *Diabetes Res Clin Pract.* - 1995. - 30, N 1. - P. 9-20.

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

*Ін-т ендокринології ім. В.П.Комісаренка  
АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов до  
редакції 9.07.2001*