

УДК: [616-099:547.593]-036.11-092.9:577.175.522:577.175.823

## Действие оксиэтилированных алкил- и изононилфенолов на параметры рецепторного связывания в подостром токсикологическом опыте

В.Н.Зовский<sup>1</sup>, В.А.Бондаренко<sup>2</sup>, С.А.Наконечная<sup>1</sup>, В.В.Мартыненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет (Харьков, Украина)

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)

В работе изучено влияние неоновлов марок АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ на параметры рецепторного связывания адреналиновых, серотониновых, дофаминовых и глюкокортикоидных рецепторов синапсом коры головного мозга в условиях подострого токсикологического эксперимента на белых крысах популяции Вистар, которым перорально вводились ксенобиотики в дозах 1/100 и 1/1000 DL<sub>50</sub> при ежедневной затравке в течение 45 суток. Обнаруженные изменения со стороны α<sub>1</sub>-адренорецепторов характеризовались увеличением сродства к лиганду и уменьшением количества данного типа рецепторов. Отмечалось увеличение количества высокоаффинного и снижение низкоаффинного пула β-адренорецепторов в опытных группах животных. Параметры связывания серотониновых рецепторов второго типа характеризовались снижением сродства связывания с лигандом. У животных экспериментальных групп нарушалось сродство D<sub>2</sub>-рецепторов к меченому лиганду в коре головного мозга сравнительно с контролем. Ксенобиотики в той или иной степени приводили, в зависимости от дозы воздействия, к повышению содержания глюкокортикоидных рецепторов в коре головного мозга.

**Ключевые слова:** рецепторный аппарат клетки, мембранотропный эффект, регуляция метаболических процессов, ксенобиотики, крысы линии Вистар.

## Вплив оксиетильованих алкіл- та ізононілфенолів на параметри рецепторного зв'язування в підгострому токсикологічному досліді

В.М.Зовський, В.А.Бондаренко, С.А.Наконечна, В.В.Мартиненко

У роботі вивчений вплив неоновлів марок АФ 9-12 і АФС 9-6 КМ на параметри рецепторного зв'язування адреналінових, серотонінових, дофамінових та глюкокортикоїдних рецепторів синапсом кори головного мозку в умовах підгострого токсикологічного досліді на білих щурах популяції Вістар, яким перорально вводились ксенобіотики в дозах 1/100 та 1/1000 DL<sub>50</sub> за умов щоденної затравки протягом 45 днів. Виявлені зміни з боку α<sub>1</sub>-адренорецепторів характеризувалися збільшенням спорідненості до ліганду й зменшенням кількості даного типу рецепторів. Відзначалося збільшення кількості високо- і низькоафінного пулу β-адренорецепторів у піддослідних групах тварин. Параметри зв'язування серотонінових рецепторів другого типу характеризувалися зниженням спорідненості зв'язування з лігандом. У тварин експериментальних групах порушувалася спорідненість D<sub>2</sub>-рецепторів до міченого ліганду в корі головного мозку порівняно з контролем. Ксенобіотики в тому чи іншому ступені приводили, в залежності від дози впливу, до підвищення вмісту глюкокортикоїдних рецепторів у корі головного мозку.

**Ключові слова:** рецепторний апарат клітини, мембранотропний ефект, регуляція метаболічних процесів, ксенобіотики, щури лінії Вістар.

## The influence of oxyethylized alkyl and isononilphenols on parameters of receptor binding in subacute toxicological experiment

V.N.Zovskiy, V.A.Bondarenko, S.A.Nakonechnaya, V.V.Martinenko

There was studied the influence of neonols AF 9-12 and AFS 9-6 KM on parameters of receptor binding of adrenaline, serotonin, dopamine and glucocorticoid receptors of cerebral cortex in subacute toxicological experiment on white rats of Wistar population, which were exposed to 45 days feeding in dozes 1/100 and 1/1000 DL<sub>50</sub>. The revealed alterations in α<sub>1</sub>-adrenoreceptors were characterized by the increase of affinity to ligand and decrease of number of this type receptors. There was observed the increase of highly affinal and the decrease of low affinal pool of β-adrenoreceptors in experimental groups of animals. The parameters of binding of serotonin receptors of second type were characterized by the decrease of affinity of binding with ligand. In animals of experimental groups affinity of D<sub>2</sub>-receptors to the marked ligand in cortex changed in comparison with control. Xenobiotics increased the presence of glucocorticoid receptors in cerebral cortex.

**Key words:** receptor system of cell, membranotropic effect, regulation of metabolic processes, xenobiotics, rats of Wistar population.

### Введение

Изучение рецепторного аппарата клеточных структур играет исключительно большую роль в понимании механизмов гомеостаза и патогенеза различных заболеваний и интоксикаций, оценке

гормональной регуляции функций организма при стрессе (Носенко, 2008; Mairesse et al., 2007; Кароо et al., 2006). Рецепторы биологически активных веществ – это гликопротеиновые молекулы, которые находятся на цитоплазматической мембране или в цитозоле клетки (Гергалова, 2007). Основной функцией мембранных рецепторных молекул является выделение из совокупности информационных сигналов соответствующего лиганда и запуск цепи внутриклеточных метаболических превращений (Лишманов, Маслов, 2004). Среди множества химических соединений имеются такие, которые обладают свойствами конкурентного связывания с гормонами, нейромедиаторами, цитокинами и другими биологически активными веществами, нарушая тем самым функцию рецепторного аппарата (Ракитский и др., 2004).

Исследованиями многих авторов доказано существенное влияние детергентов на функционирование мембранных надмолекулярных комплексов (Жуков и др., 2000). Это явилось основанием для включения в программу исследований изучения состояния параметров рецепторного связывания меченых агонистов и антагонистов  $C_1$ -,  $C_2$ -серотониновых,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -адрено-,  $D_1$ -,  $D_2$ -дофаминовых и глюкокортикоидных рецепторов в различных отделах головного мозга и печени (Мясоедов, Жуков, 2004; Зайцева и др., 2006). Выбор группы неонолов марок АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ для исследования в значительной мере обусловлен необходимостью получения их комплексной медико-биологической характеристики и составления системы профилактических мероприятий, направленных на охрану водных объектов и здоровья населения, ввиду их широкого применения в народном хозяйстве. Неонол АФ 9-12 – оксиэтилированный алкилфенол на основе тримера пропилена со степенью оксиэтилирования 12, неионогенное поверхностно-активное вещество (ПАВ). Неонол АФС 9-6 КМ – натриевая соль карбоксиметилированного этоксилата на основе изонилфенола со степенью оксиэтилирования 6 – ионогенное ПАВ. Оба вещества хорошо растворимы в воде и органических растворителях.

Известно, что гормоны плохо проникают в клетки, хотя гормональные эффекты реализуются внутри клеток, благодаря образованию уже на первых этапах рецепции внутриклеточных медиаторов в результате взаимодействия гормон-рецепторных комплексов с мембранными акцепторными структурами. Такими мембранными акцепторами являются аденилатциклаза, незлектрогенные кальциевые каналы, протеазы, внутриклеточные медиаторы – соответственно цАМФ,  $Ca^{2+}$ , специфические гликопептиды (Пестов и др., 2003).

С функцией  $\alpha_1$ -адренорецепторов в ЦНС связывают участие их в регуляции поведения, они опосредуют классические постсинаптические эффекты (Howe, Yaksh, 1986). Пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы опосредуют аутоингибирование высвобождения норадреналина, ацетилхолина, серотонина в соответствующих нервных окончаниях.  $\beta_1$ -адренорецепторы входят в состав синапсов и реагируют на норадреналин, а  $\beta_2$ -адренорецепторы расположены внесинаптически и реагируют на катехоламины сосудистого русла (Красникова, Габрусенко, 2000). Повышение уровня катехоламинов в ранние сроки болезни или стрессового состояния следует рассматривать как одну из реакций развития общего защитно-адаптационного синдрома, направленную на восстановление гомеостаза организма (Девяткова, Соболев, 2002; Дерев'янюк, 2006; Дегтяренко, Чаланова, 2003). Однако длительное и стойкое напряжение симпатико-адреналовой системы усугубляет имеющуюся патологию и способствует более длительному её течению (Омарова и др., 2004; Duma et al., 2001; Mika et al., 2001).

С функционированием различных дофаминэргических рецепторов ЦНС связывают такие физиологические эффекты, как стимуляция двигательной активности, поведенческие эффекты (Августинович и др., 2004), ингибирование секреции гипофизарных гормонов (Сергиенко, 1992а), высвобождение дофамина и норадреналина из соответствующих терминалей (Таланов та ін., 2006). Функциональное состояние дофаминэргической системы тесно связано с уровнем возбудимости головного мозга (Сергиенко и др., 1992б). Однако, вполне вероятно, что изменение концентрации дофамина – это следствие дисбаланса в работе звеньев серотонинэргической системы, оказывающей гомеостатическое влияние на возбудимость ЦНС посредством активации различного типа рецепторов (Кратенко, 1997, 1998). Дофаминовые рецепторы в мозгу подразделяются на две категории:  $D_1$  – связанные с аденилатциклазой и  $D_2$  – не связанные с аденилатциклазой. Большинство пагубных эффектов дофаминовых агонистов опосредованы  $D_2$ -рецепторами (Инюшин и др., 2007; Elliot, Beveridge, 2005).

Важное место в регуляции метаболических процессов и поддержании гомеостаза организма принадлежит глюкокортикоидным рецепторам (Григоров и др., 2004). Эффект глюкокортикоидных рецепторов типа II по отношению к глюкокортикоидам характеризуется значительным временным интервалом, и это имеет определённый физиологический смысл. Наиболее важно такое свойство этих рецепторов при сохранении гомеостатического уровня активности генетического аппарата клетки. Повышение количества рецепторов связано с мощным проявлением эффектов ядерной транслокации глюкокортикоидных рецепторов типа II в комплексе со стероидами (Цыганенко и др.,

2001). Всё это дало основание для включения данных параметров в программу нашего исследования, целью которого явилось изучение состояния рецепторов нейронов неокортекса животных, затравленных представителями токсических веществ III-го класса опасности.

### Материал и методы

В работе изучено влияние оксиэтилированного алкилфенола и карбоксиметилированного этоксилата на параметры рецепторного связывания синапсом коры головного мозга в условиях подострого эксперимента на половозрелых белых крысах (самцах) популяции Вистар, которым ежедневно натошак утром с помощью металлического зонда внутрижелудочно вводились растворы ксенобиотиков марок АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ из расчёта 1/100 и 1/1000 DL<sub>50</sub>. Продолжительность перорального поступления исследуемых соединений составляла 45 суток. Использован метод радиолигандного связывания адренорецепторов (Kebabian et al., 1986). Определение параметров связывания <sup>3</sup>H-дигидроалprenолола β-адренорецепторами проводили по методике (Bylund, Snyder, 1979). Полученные результаты анализировали в координатах Скэтчарда. Кинетические характеристики выражали в величинах K<sub>d</sub> (равновесная константа диссоциации) и β<sub>max</sub> (количество мест связывания). Для анализа результатов экспериментов рассчитывали коэффициент Хилла (n=1), что позволило предположить наличие двух систем связывания лиганда – высоко- и низкоаффинного пулов. Параметры связывания (K<sub>d</sub> и количество мест связывания) серотониновых рецепторов первого и второго типов устанавливали методом равновесного связывания меченых соединений <sup>3</sup>H-серотонина и <sup>3</sup>H-спиперона в препаратах мембран синапсом. С целью выделения синапсом суспензию мембран инкубировали в специальной среде в течении 20 мин при 37°C, холостая проба не инкубировалась. Затем пробы на 3 мин помещались в кипящую водяную баню и центрифугировались 10 мин при 1000 g. Специфическое связывание определяли по разнице между уровнем связывания в отсутствии и присутствии меченого лиганда. Анализ кривых связывания проводили в координатах Скэтчарда, используя модели комплексообразования лигандов с первым типом центров связывания (в случае исследования C<sub>1</sub>-рецепторов), а также со вторым типом центров – при определении C<sub>2</sub>-рецепторов. Определение параметров связывания дофаминовых рецепторов осуществлялось также в коре головного мозга. В качестве меченого лиганда использовался <sup>3</sup>H-спиперон, который имеет большое сродство к D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам. При изучении глюкокортикоидных рецепторов II типа использовали синтетический глюкокортикоид дексаметазон, который не взаимодействует с другими типами глюкокортикоидных цитоплазматических рецепторов. Количество глюкокортикоидных рецепторов определяли по методу (Beato, Feigelson, 1972; Жуков и др., 1992). Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при уровне p<0,05.

### Результаты исследований и их обсуждение

Тенденция в изменении функциональных свойств α<sub>1</sub>-адренорецепторов фронтальной коры белых крыс, подвергавшихся воздействию неонолов, была однотипной и характеризовалась увеличением сродства к лиганду и уменьшением количества данного типа рецепторов. Изменения показали увеличение сродства к лиганду <sup>3</sup>H-WB 4101 (уменьшение K<sub>d</sub>) высоко- и низкоаффинного пулов и снижение количества адренорецепторов обоих пулов. Снижение K<sub>d</sub> высокоаффинного пула составило для животных, подвергавшихся воздействию АФС 9-6 КМ, – 88%, АФ 9-12 – 89%, уменьшение количества высокоаффинных рецепторов составляло соответственно 55%, 56%. Падение K<sub>d</sub> низкоаффинного пула α<sub>1</sub>-адренорецепторов коры головного мозга белых крыс опытной группы, получавших АФС 9-6 КМ, доходило до 61%, АФ 9-12 – до 65% по сравнению с контролем, при этом снижение числа рецепторов составляло соответственно 58% и 64% (табл. 1).

Таблица 1.

Параметры связывания <sup>3</sup>H-WB 4101 α<sub>1</sub>-адренорецепторами коры головного мозга животных, подвергавшихся воздействию неонолов

Соединение	Высокоаффинный пул		Низкоаффинный пул	
	K <sub>d</sub> , нмоль	β <sub>max</sub> , фм/мг белка	K <sub>d</sub> , нмоль	β <sub>max</sub> , фм/мг белка
Неонол АФ 9-12	0,24 ± 0,02*	73,70 ± 0,82*	1,45 ± 0,08*	27,90 ± 2,88*
Неонол АФС 9-6 КМ	0,28 ± 0,03*	75,60 ± 2,40*	1,62 ± 0,09*	32,60 ± 3,13*
Контроль	2,27 ± 0,33	168,12 ± 9,98	4,13 ± 0,33	78,40 ± 4,72

Примечание: \* – различия достоверные p<0,05.

Результаты экспериментов по определению параметров связывания селективного лиганда <sup>3</sup>H-дигидроалprenолола β-адренорецепторами коры головного мозга были сходны для высоко- и

низкоаффиного пула рецепторов. Тенденция изменения функциональной активности  $\beta$ -адренорецепторов у животных была однонаправленной. Отмечалось увеличение количества высокоаффиного и снижение низкоаффиного пула рецепторов во всех опытных группах животных. Процент отличия по высокоаффиному пулу в сравнении с контролем составлял у животных группы АФ 9-12 36%, АФС 9-6 КМ – 33%; по низкоаффиному соответственно 12%, 11%. Сродство рецепторов высоко- и низкоаффиного пулов к лиганду у животных, подвергавшихся затравке исследуемыми веществами, было выше (значение Кд меньше) (табл. 2).

**Таблица 2.**  
**Параметры связывания  $^3\text{H}$ -дигидроалпренолола  $\beta$ -адренорецепторами коры головного мозга животных, подвергавшихся воздействию неонов**

Соединение	Высокоаффиный пул		Низкоаффиный пул	
	Кд, нмоль	$\beta_{\text{max}}$ , фм/мг белка	Кд, нмоль	$\beta_{\text{max}}$ , фм/мг белка
Неонол АФ 9-12	0,21 ± 0,01*	12,61 ± 0,15	0,55 ± 0,02*	8,72 ± 0,24
Неонол АФС 9-6 КМ	0,22 ± 0,01*	12,50 ± 0,18	0,52 ± 0,03*	8,65 ± 0,26
Контроль	0,33 ± 0,01	11,22 ± 0,08	0,76 ± 0,02	9,14 ± 0,13

*Примечание: \* – различия достоверные  $p < 0,05$ .*

Неонолы приводили к изменению параметров связывания  $^3\text{H}$ -серотонина  $\text{C}_1$ -рецепторами. Так, у групп животных, затравленных АФС 9-6 КМ, сродство рецепторов первого типа к меченому лиганду возрастало на 25%, АФ 9-12 – на 27% (табл. 3).

Параметры связывания серотониновых рецепторов второго типа изменялись по сродству связывания  $^3\text{H}$ -спиперона. Неонолы снижали сродство лиганда к  $\text{C}_2$ -рецепторам по высокоаффиному пулу в 2 раза, по низкоаффиному в 1,5 раза, при этом количество мест связывания практически не изменялось (от 4,3% при действии АФ 9-12 до 7,1% при действии АФС 9-6 КМ) по высокоаффиному пулу и возрастало незначительно (от 10% при действии АФ 9-12 до 17% при действии АФС 9-6 КМ) по низкоаффиному пулу (табл. 4). Поскольку исследуемые рецепторы являются мембраносвязанными, то выявленные изменения можно интерпретировать прежде всего мембранотропным эффектом испытуемых веществ.

**Таблица 3.**  
**Параметры связывания  $^3\text{H}$ -серотонина  $\text{C}_1$ -серотониновыми рецепторами коры головного мозга животных, подвергавшихся воздействию неонов**

Соединение	Кд, нмоль	$\beta_{\text{max}}$ , фм/мг белка
Неонол АФ 9-12	1,75 ± 0,14*	95,0 ± 2,4*
Неонол АФС 9-6 КМ	1,80 ± 0,05*	95,3 ± 3,3*
Контроль	2,40 ± 0,15	106,6 ± 2,0

*Примечание: \* – различия достоверные  $p < 0,05$ .*

**Таблица 4.**  
**Параметры связывания  $^3\text{H}$ -спиперона  $\text{C}_2$ -серотониновыми рецепторами коры головного мозга животных, подвергавшихся воздействию неонов**

Соединение	Высокоаффиный пул		Низкоаффиный пул	
	Кд, нмоль	$\beta_{\text{max}}$ , фм/мг белка	Кд, нмоль	$\beta_{\text{max}}$ , фм/мг белка
Неонол АФ 9-12	0,39 ± 0,05*	69,50 ± 1,15	0,87 ± 0,07*	64,03 ± 1,81*
Неонол АФС 9-6 КМ	0,38 ± 0,01*	67,52 ± 1,53	0,82 ± 0,08*	68,01 ± 2,22*
Контроль	0,19 ± 0,01	72,63 ± 1,12	0,52 ± 0,01	58,02 ± 1,44

*Примечание: \* – различия достоверные  $p < 0,05$ .*

У животных всех экспериментальных групп изменялось сродство  $\text{D}_2$ -рецепторов к меченому лиганду в коре головного мозга сравнительно с контролем. Так, неонолы понижали сродство  $\text{D}_2$ -рецепторов к лигандам (увеличение константы диссоциации) и увеличивали количество мест связывания. Это указывает на то, что исследуемые вещества способны инактивировать дофаминовые рецепторы.

Ксенобиотики во всех группах животных в той или иной степени приводили к повышению содержания глюкокортикоидных рецепторов в коре головного мозга в случае неонов АФ 9-12 в 2,1

раза и в случае неонла АФС 9-6 КМ в 1,6 раза (табл. 5).

Таблица 5.

**Содержание глюкокортикоидных рецепторов типа II в коре головного мозга животных под воздействием неонолов в 1/100 DL<sub>50</sub>**

Вещество	фмоль/мг белка, М ± m	P
Неонол АФС-12	995,0 ± 74,6*	<0,05
Неонол АФС9-6КМ	1270,0 ± 73,3*	<0,05
Контроль	604,3 ± 52,6	

*Примечание: \* – различия достоверные p<0,05.*

Возможно, что продолжительное изменение гомеостатического уровня глюкокортикоидной функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных, подвергавшихся воздействию ксенобиотиков, приводит к вовлечению в процесс глюкокортикоидных рецепторов типа II и генетического аппарата клетки, что, вероятно, обеспечивает повышение устойчивости организма к действию факторов внешней среды.

### Выводы

Таким образом, результаты исследований показали, что оксигетилированные алкіл- и ізоніліфенолы оказывают существенное влияние на активность рецепторного аппарата клеточных структур. Действие веществ на рецепторное звено имеет сходный характер и позволяет судить о глубоких структурно-метаболических нарушениях в организме экспериментальных животных под влиянием неонолов в изученных дозах.

### Список литературы

- Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бакштановская И.В. и др. Динамические изменения серотонинергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование // Успехи физиологических наук – 2004. – Т.35, №4. – С. 19–40.
- Гергалова Г.Н. Нікотиніві ацетилхолінові рецептори мітохондрій клітин печінки мишей // Матер. конф. молодих учених «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2007», Київ. – Укр. біохім. журн. – 2007. – №4. – С.114.
- Григоров С.Н., Григорова И.А., Зайцева О.В. Влияние фторида натрия на состояние дофаминовых, серотониновых, адреналовых и глюкокортикоидных рецепторов в условиях формирования пародонтоза // Матер XII Междунар. науч-техн. конф. «Экология и здоровье человека». – Бердянск, 2004. – Т.2. – С. 236–240.
- Девяткова Ю.А., Соболев В.И. Состояние α-адренергической реакции при различном тиреоидном статусе // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2002. – Вип.9–10. – С. 8–11.
- Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.І. Адренергічна імунологічна реактивність організму до дії стресорного чинника // Досягнення біол. та мед. – 2003. – №2. – С. 29–34.
- Дерев'янюк Л.П. Морфологічно-функціональні зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі щурів за умов внутрішнього опромінення <sup>137</sup>Cs // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2006. – Вип.3. – С. 22–26.
- Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами / Под ред. В.И.Жукова. – Харьков: Изд-во «Торнадо», 2000. – 394с.
- Жуков В.И., Митряев А.Б., Мясоедов В.В. и др. Рецепторы биогенных моноаминов и глюкокортикоидов у крыс после подострой затравки макроциклическими эфирами // Гигиена окружающей и производственной среды: Сб. науч. трудов. – Харьков: ХМИ, 1992. – С. 8–11.
- Зайцева О.В., Жуков В.И., Ващук Н.А. и др. Действие оксигетилированного ксилита марки Л-655 на рецепторный аппарат и систему медиаторной регуляции внутриклеточного метаболизма // Эксперим. і кліні. медицина. – 2006. – №3. – С. 66–69.
- Инюшин М.Ю., Вольнова А.Б., Сибаров Д.А. и др. Динамика захвата повышенных концентраций дофамина в мозге крысы зависит от низкоаффинных переносчиков моноаминов // Вестник СПб ун-та. – 2007. – Сер.3, вып.4. – С. 102–110.
- Красникова Т.Л., Габрусенко С.А. β-адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук. – 2000. – Т.31, №2. – С. 35–50.
- Кратенко Р.И. Коррекция возбудимости головного мозга агонистами серотониновых рецепторов посредством воздействия на синтез дофамина // Биол. вестник. – 1997. – №1. – С. 60–66.

- Кратенко Р.И. L-триптофан – модулятор серотониновых рецепторов // Биол. вестник – 1998. – Т.2, №1. – С. 42–45.
- Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные рецепторы и резистентность сердца к аритмогенным воздействиям // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т.138, №3. – С. 124–131.
- Мясоедов В.В., Жуков В.И. Рецепторные механизмы пароксизмальных состояний // Эксперим. і клін. медицина. – 2004. – №1. – С. 5–12.
- Носенко Н.Д. Особливості стресової реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи у пренатально стресованих щурів за умов застосування дексаметазону // Фізіол. журн. – 2008. – Т.54, №3. – С. 22–27.
- Омарова Х.Г., Макашова В.В., Коган Б.М. Клинико-прогностическое значение катехоламинов при вирусных гепатитах // Эпидемиол. и инфекц. б-ни. – 2004. – №5. – С. 58–61.
- Пестов Н.Б., Дмитриев Р.И., Шапаронов М.И. Регуляция  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы плазматических мембран // Успехи биологической химии. – 2003. – Т.43. – С. 99–138.
- Ракитский В.Н., Чвиркия Е.Г., Попова Е.Б. К вопросу о патогенезе воздействия феноксисоединений на организм теплокровных // Успехи соврем. биологии. – 2004. – Т.124, №5. – С. 461–467.
- Сергиенко Н.Г., Логинова Г.А., Попова Л.Д. Биологически активные вещества и регуляция функций мозга // Сб. науч. тр. – Харьков: Изд-во ХМИ, 1992а. – С. 9–17.
- Сергиенко Н.Г., Грищенко В.Г., Логинова Г.А. Биогенные моноамины и возбудимость головного мозга. – Киев, Наукова думка, 1992б. – 148с.
- Таланов С.О., Сагач В.Ф., Олешко М.М. та ін. Попередження апоптозу дофамінергічних нейронів середнього мозку інгібіторами мітохондріальної пори // Фізіол. журн. – 2006. – Т.52, №4. – С. 13–18.
- Цыганенко А.Я., Шаповал Л.Г., Щербань Н.Г. и др. Прогнозирование безвредных уровней содержания детергентов на основе оксиэтилированных алкилфенолов, алкилфосфатов и натриевой соли карбоксиметилированного этоксилата в воде водных объектов. – Белгород, 2001. – 174с.
- Beato M., Feigelson P. Glucocorticoid binding protein of liver cytosol // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol.247. – P. 7890–7896.
- Bylund D.B., Snyder S.H. Beta-adrenergic receptor binding in membrane preparations from mammalian brain // Mol. Pharmac. – 1979. – Vol.12. – P. 568–580.
- Duma D., Wojtyasiak B., Solska B. Plasma serotonin levels in patients with multiple sclerosis // Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. – 2001. – №1. – P. 87–88.
- Elliot J.M., Beveridge T.J. Psychostimulants and monoamine transporters: upsetting the balance // Curr. Opin. Pharmacol. – 2005. – Vol.5, №1. – P. 94–100.
- Howe J.R., Yaksh T.L. Characterization of H-Rauwolsine binding to  $\alpha_2$ -adrenoreceptors sites in the lumbar spinal cord of the cat-comparison to such binding sites in the cat frontal cerebral cortex // Brain Res. – 1986. – Vol.368, №1. – P. 2056–2080.
- Капоор А., Дунн Е., Костакі А. et al. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids // J. Physiol. – 2006. – Vol.572. – P. 31–44.
- Kebabian J.W., Calne D.B. Multiple receptors for dopamine // Nature. – 1979. – Vol.277. – P. 93–96.
- Mairesse J., Lesage J., Breton C. et al. Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats // Ibid. – 2007. – Vol.292, №6. – P. 1526–1533.
- Mika B., Solski J., Wawrzycki S. Plasma catecholamines concentration and dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity in patients dialyzed with bicarbonate and acetate fluids // Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. – 2001. – №1. – P. 109–111.

---

**Представлено: А.М.Компанієць**  
**Рекомендовано до друку: Н.О.Бабенко**

© В.М.Зовський, В.А.Бондаренко, С.А.Наконечна, В.В.Мартиненко, 2009