

### PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF EUPATILIN PRESCRIPTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED GASTRITIS AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Radionova T. O., Skrypnyk I. M., Hopko O. F., Kryvoruchko I. G., Skrypnyk R. I.

**Abstract.** The study of pathogenetic pathways of gastroenterological pathology in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and development of differentiated treatment approaches is relevant task of modern medicine.

*Research aim* was to study the state of antioxidant system, resistance of the gastric mucosal barrier, and endogenous toxicity in patients with chronic antral gastritis (CG) and concomitant T2DM considering Helicobacter pylori (HP) status comparing to patients with CG without DM.

*Research object and methods.* 172 patients with endoscopically and histologically confirmed CG were enrolled into the study, 92 out of them had compensated or subcompensated T2DM. According to the HP status all patients were divided onto 4 groups: I (n=71) – had HP(+) CG and T2DM; II (n=21) – had HP(-) CG and T2DM; III (n=48) – patients with HP(+) CG who had no T2DM; IV (n=32) – those with HP(-) CG who had no T2DM. According to the prescribed treatment patients of the I and III groups were further subdivided: groups I-A (n=35) and III-A (n=24) underwent standard triple anti-Helicobacter therapy (AHBT); patients in groups I-B (n=36) and III-B (n=24) were additionally prescribed Eupatilin 60 mg (“Stillen”) for 28 days to AHT.

In blood serum before the treatment and on the 28 day after the treatment oxidatively modified proteins (OMP), catalase, molecules of the average mass (MAM), free fucose and N-acetylneuraminic acid (NANA) were measured. To objectivize normal ranges, we additionally formed the group of almost healthy (AH) individuals (n=22).

*Results.* The mean age of patients in groups I, II, III and IV was 62.41±8.95 years, 58.71±8.42 years, 55.88±12.96 years and 51.16±13.62 years respectively. The distribution of male/female in group I was 48/23, group II – 15/6, group III – 23/25, and group IV – 23/9. At the moment of the first examination the mean value of fasting glucose level in the group I was 7.12±2.12 mmol/L, HbA1c 6.37±0.92%, group II – 7.39±2.65 mmol/L and HbA1c 6.53±0.97%.

The presence of concomitant T2DM and HP infection in patients with CG worsens all investigated markers, which highlights the need in therapy intensification in case of comorbidity. Thus, in patients of group I MAM level was 1.1 times more, fucose – 1.6 times more, NANA – 3.6 times more, OMP – 1.3 times more on the background of catalase rise 1.3 times more in comparison to the patients of group IV (p<0,05). The last two readings indicate the inability of antioxidant system to reduce oxidative stress despite of its higher activation.

HP infection in patients with CG and concomitant T2DM doesn't have a significant influence on MAM, catalase and OMP. So probably, these changes in patients of the group I were caused by mechanisms of T2DM. Otherwise, HP infection in patients with T2DM leads to NANA and fucose rise 1.1 times more, which shows the role of HP in disturbances of gastric mucosal barrier. There was a correlation between fucose and NANA levels in patients of the I and II groups with concomitant T2DM (r=+0.305, p=0.01 та r=+0.784, p=0.00003 in patients of groups I and II respectively).

Additional Eupatilin prescription to AHT in the group I-B provided intensified positive changes in comparison to I-A group: catalase level was additionally increased 1.2 times more, OMP were decreased 1.2 times less, NANA was decreased 3.2 times less and fucose decreased 1.8 times less (p<0.05). HP eradication was achieved in 83,3% patients who took AHBT with Eupatilin, and in 77,1% who underwent AHT without eupatilin.

Thus, additional Eupatilin prescription to the course of AHBT in patients with HP-associated CG and concomitant T2DM allows to normalize the state of gastric mucosal barrier resistance and to improve antioxidant defense of the organism.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, Helicobacter pylori, chronic gastritis, eupatilin.

Рецензент – проф. Костенко В. О.  
Стаття надійшла 07.05.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-154-158

УДК 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

Родинський О. Г., Ткаченко С. С., Маража І. О.

### БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ ВОЛОКОН ДОРСАЛЬНОГО КОРИНЦЯ СПИННОГО МОЗКУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОАНДРОГЕНЕМІЇ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

tkachenkoss@i.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР «Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов», № державної реєстрації 0114U000932.

**Вступ.** Тестостерон має нейропротекторний ефект в нервових волокнах, отже дефіцит тестостерону може призводити до різних форм дегенерації нервових стовбурів, що може в кінцевому результаті викликати навіть структурно-функціональні зміни [1]. Ультраструктурні дослідження показують наявність позаядерних андрогенових рецепторів (AR) в ден-

дритах та астроцитах. Кастрація щурів-самців призводить до майже повної втрати позаядерних AR [2]. З дією тестостерону також пов'язують збільшення розміру соми нейронів, зростання нейритів, пластичність та синаптогенез. Встановлено також, що чоловічі статеві гормони зменшують ступінь пошкодження спинного мозку in vitro [3]. Більшість досліджень, що описують вплив андрогенів на стан нервових волокон, стосується еферентної частини рефлекторної дуги [1,3,4,5,6,7], тоді як аферентні провідні шляхи здебільшого залишаються поза межами вивчення. Крім того, досліджень, що проводилися у віддалених

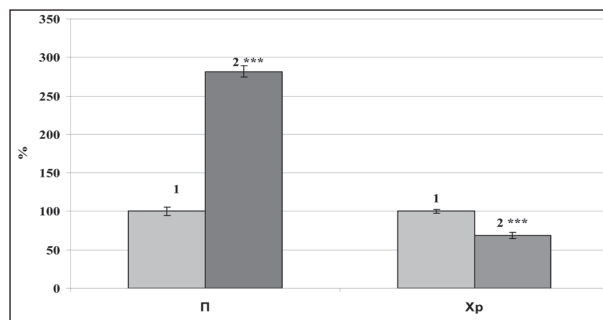
строки після моделювання гіпоандрогенемії, поодинокі. Це мотивувало нас детально проаналізувати біоелектричні характеристики аферентної ланки рефлекторної дуги спинного мозку (СМ) за умов експериментальної гіпоандрогенемії у щурів.

**Метою наших досліджень** було визначення характеристик збудливості аферентних волокон сідничного нерва, а також аналіз особливостей відповідей нейронів спинальних гангліїв у складі дорсального корінця (ДК), викликаних стимуляцією сідничного нерва, та зареєстрованих у проксимальних відділах ДК за умов експериментальної гіпоандрогенемії через 4 місяці від початку її моделювання.

**Об'єкт і методи досліджень.** Дослідження виконане на 29 щурах-самцях лінії Wistar віком 5-6 міс. та вагою 180-260 г, що були розділені на піддослідну (n=17) та контрольну (n=12) групи. Гіпоандрогенемію було модельовано шляхом двобічної орхектомії. Обидві групи тварин утримували в стандартних умовах віварію (t° 22±2°C, світлий/темний цикл – 12/12 год.) на стандартній дієті протягом 120 днів, після чого тварини були задіяні у гострому експерименті. Для наркозу вводили тіопентал натрію в дозі 50 мг/кг маси. Після ламінектомії та дуротомії (під загальною анестезією), виділений дорсальний корінець сегменту L<sub>5</sub> спинного мозку перетинався біля місця його входу у СМ. Сідничний нерв було виділено на стегні та перев'язано біля входу в м'яз. Таким чином, був отриманий препарат, що містить у своєму складі не лише аферентні волокна сідничного нерва, але й спинальний ганглії з тілами псевдоуніполярних чутливих нейронів. Відведення викликаної активності проводили від проксимальної ділянки ДК при стимуляції іпсилатерального сідничного нерва імпульсами тривалістю 0,3 мс та силою від 1 до 5 порогів. Подальше збільшення інтенсивності подразнення не викликало підвищення амплітуди сумарної відповіді. Аналізували такі параметри ПД ДК: поріг, хронаксія, латентний період, амплітуда та тривалість ПД. Також досліджували зміни тривалості фаз рефрактерності за допомогою нанесення парних стимулів з інтервалом слідування від 2 до 20 мс [8,9]. Всі експериментальні процедури були виконані відповідно до Європейської директиви Ради співтовариств від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС).

**Обробка даних.** Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в ліцензійних пакетах EXCEL-2003® і STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., Serial No. AGAR909E415822FA). Для обробки отриманих результатів використовували розрахунок показників наочності у відсотках, середню арифметичну та похибку середньої (M±m). Вірогідність оцінювали за допомогою методів параметричної статистики (критерій t Стьюдента). Зміни показників вважали вірогідними при p<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз порогу виникнення сумарного ПД волокон ДК показав, що у тварин контрольної групи його середнє значення було 0,015±0,001 мА (n=12), тоді як у тварин з експериментальною гіпоандрогенемією спостерігалось його збільшення більш ніж у 2 рази та дорівнювало 0,041±0,003 мА (n=17), що складало 281,63±7,32 % у порівнянні з контрольною групою



**Рисунок 1 – Параметри збудливості дорсального корінця спинного мозку (%): П – поріг, Хр – хронаксія. 1 – контрольні тварини; 2 – тварини з експериментальною гіпоандрогенемією. Рівень вірогідності \*\*\* – p<0,001 по відношенню до відповідних значень контрольної групи.**

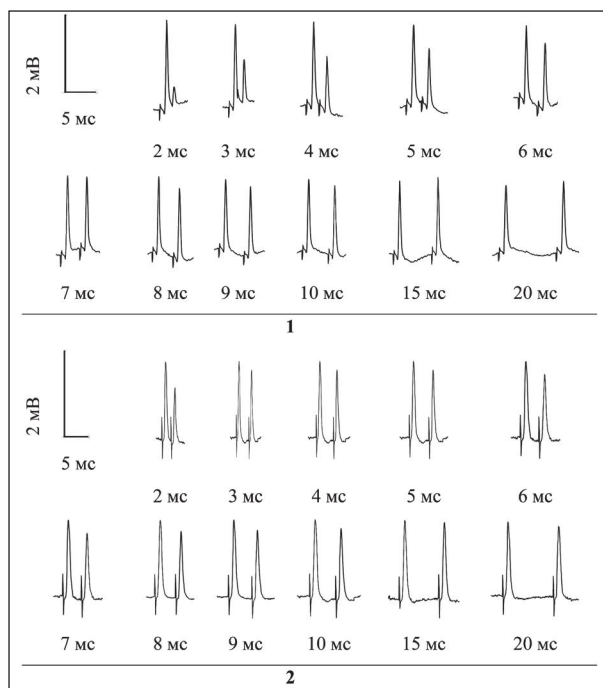
тварин (p<0,001), параметри якої в цьому та подальших досліджах були прийняті за 100 % (**рис. 1**).

За умов дефіциту андрогенів латентний період ПД ДК при нанесенні супрамаксимальної стимуляції (5 П) збільшувався на 102,7±4 %, (p<0,001). Використання такої сили подразника забезпечувало активацію всіх типів нервових волокон, які входять у дорсальний корінець. Загальна тривалість викликаної відповіді зменшувалась і складала 84,53±2,98 % відносно показника контрольної групи (p<0,01). Амплітуда сумарного ПД ДК достовірно зростала на 97,28±4,83 % (p<0,001) (**табл.**).

**Таблиця – Параметри потенціалу дії дорсального корінця спинного мозку в умовах експериментальної гіпоандрогенемії, M±m**

Показник	Контроль	Тварини з ЕМ
Латентний період	0,37±0,09 мс (n=12)	0,75±0,03 мс (n=17) ***
Загальна тривалість	2,78±0,41 мс (n=12)	2,35±0,07 мс (n=17) **
Амплітуда	1,47±0,18 мВ (n=12)	2,90±0,14 мВ (n=17) ***

**Примітка:** рівень вірогідності \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001.



**Рисунок 2 – Осцилограми викликаних відповідей дорсального корінця спинного мозку у відповідь на парну стимуляцію. Цифрами позначено проміжки між стимулами. 1 – контрольні тварини; 2 – тварини з експериментальною гіпоандрогенемією.**

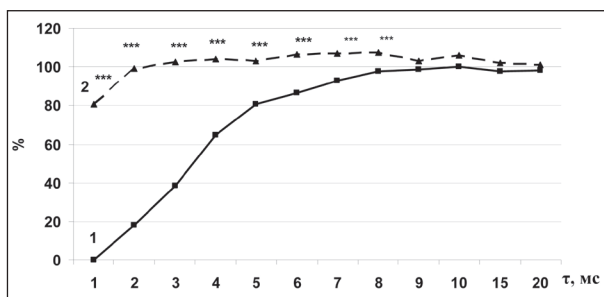


Рисунок 3 – Динаміка фаз рефрактерності викликаних відповідей дорсального корінця спинного мозку. Рівень вірогідності: \*\*\* –  $p < 0,001$  за відношенням до відповідних значень контрольної групи. 1 – контрольні тварини; 2 – тварини з експериментальною гіпоандрогенемією.

При вивченні зміни тривалості періодів рефрактерності нервових волокон ДК СМ було використано метод нанесення парних стимулів з інтервалом від 2 до 20 мс.

Аналіз отриманих даних виявив практично повне відновлення амплітуди викликаного відповіді на тестуючий стимул у тварин з орхіектомією вже при міжстимульному інтервалі 1 мс ( $80,82 \pm 3,29\%$ ,  $n=14$ ) з високою достовірністю ( $p < 0,001$ ), а при інтервалі 2 мс –  $99,04 \pm 2,85\%$  ( $p < 0,001$ ), тоді як у тварин контрольної групи відповідь на тестуючий стимул вперше зафіксовано при інтервалі 2 мс і її амплітуда складала у середньому лише  $17,95 \pm 4,02\%$  ( $n=11$ ) від амплітуди відповіді на кондиціонуючий стимул (рис. 2, рис. 3). Повне відновлення амплітуди другого ПД у контрольній групі приходилося на інтервал 10 мс ( $100,09 \pm 1,84\%$ ).

Вивчення розподілу імунореактивності андрогенних рецепторів (AR) в гангліях дорсального корінця L6 і S1 самців щурів показало, що ядерна AR імунореактивність була присутня майже в половині нейронів, але помітно знижувалася після кастрації. Таким чином, тестостерон, ймовірно, впливає на більшість сенсорних нейронів і, отже, може відігравати важливу роль в модуляції вісцеральних та соматичних рефлексів [10].

Андрогени забезпечують нейропротекцію нейронів ЦНС від викликаного нестачею ростових факторів апоптозу [11]. Нейропротекторні ефекти проявляються за умов фізіологічної концентрації гормону та обумовлені взаємодією з рецепторами андрогенів [11].

Є дані, що нейропротекція андрогенів може бути опосередкована послабленням окисного стресу [12].

Також виявлено зворотну кореляцію між зниженням рівня тестостерону і збільшенням активності ферменту NADPH-діафори, надлишок якого веде до підвищення синтезу супероксид-аніону, стимулюючого окислювальний стрес, що в свою чергу може викликати апоптоз нейронів [13].

Отже, нестача андрогенів, особливо пролонгована, більш за все призведе до протилежних наслідків, а саме нейродегенерації, спричиненої як посиленням впливу вільних радикалів на нервові волокна і зниженням ефективності дії на нейрити нейротрофічних факторів. Вищеперераховане може пояснити зниження збудливості нервових волокон сідничного нерву, що спостерігалось у щурів з гіпоандрогенемією. Оскільки нейродегенерація спричинює й морфологічні зміни у цитоплазматичній мембрані аксонів,

це може бути причиною не лише збільшення порогу збудження сідничного нерву, а й достовірного збільшення тривалості латентного періоду відповіді.

Андрогенні рецептори також можуть здійснювати швидкий негеномний вплив за допомогою швидкого підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію ( $Ca^{2+}$ ) [2,14].

Іонний канал транзйентного рецепторного потенціалу (TRP) сімейства TRPM8, широко відомий як холодний та ментоловий рецептор, є основним компонентом швидкої дії тестостерону. Використання культивованих первинних клітинних ліній разом з очищеним білком TRPM8, демонструє, що тестостерон безпосередньо активує канал TRPM8 в низькому пікомолярному діапазоні концентрацій. Зокрема, тестостерон індукував відповіді TRPM8 в нейронах ганглія дорсального корінця і нейронах гіпокампу. Пікомолярні концентрації тестостерону призводили до повного відкриття очищеного каналу TRPM8 в ліпідних бішарах. Крім того, нанесення тестостерону на шкіру людини викликало відчуття холоду. Таким чином тестостерон є ендогенним та сильнодіючим агоністом TRPM8, припускаючи іншу роль каналів TRPM8, далеко за межами їх традиційної функції в соматосенсорних нейронах [15].

Той факт, що TRPM8 діє як мембранний рецептор тестостерону, проливає світло на процеси в кожному типі клітин та тканин, де він виявлений, включаючи сенсорну модуляцію. Оскільки канали TRPM8 мають відносно високу селективність відносно  $Ca^{2+}$  і низькою селективністю серед одновалентних катіонів, індуковані тестостероном іонотропні дії, опосередковані TRPM8, можуть бути важливими регуляторами клітинного циклу за допомогою гомеостазу  $Ca^{2+}$  [15].

Гіпоандрогенний стан, навпаки, може, супроводжуватись зниженням концентрації кальцію в цитоплазмі [16,17], що призводить до збільшення трансмембранної різниці потенціалу, а отже й зниження збудливості нервового волокна.

Відомо про сильний ремієлінізуючий ефект тестостерону. Так, застосування тестостерону з лікувальною метою призводило як до формування нового мієліну, так і до реверсу пошкодження мієлінової оболонки при хронічних демієлінізуючих процесах, викликаних тривалим застосуванням купрізону – речовини, токсичної для олігодендроцитів. Дана модель стійкої демієлінізації виключає спонтанне відновлення мієліну [5]. Ремієлінізуючий ефект зумовлений взаємодією з рецепторами для андрогенів, оскільки при застосуванні тестостерону у мишей з деактивованими андрогенними рецепторами та купрізоновою моделлю демієлінізації відновлення мієліну виявлено не було [5].

Нестача андрогенів може призводити до порушення нормального відновлення мієлінової оболонки нервових волокон, а при тривало існуючому гострому дефіциті, як то після хірургічної кастрації, спричинити демієлінізацію. Пошкодження мієлінової оболонки, що грає роль ізолятора, може призвести до виникнення ефаптичного ефекту – розповсюдження збудження на паралельно розташовані нервові волокна (генералізація збудження) та обумовлювати збільшення амплітуди викликаного ПД, оскільки він являє собою інтегровану відповідь усіх аферентних волокон сідничного нерву [18,19].

Подразнення нерву подвійними імпульсами максімальної інтенсивності виявило суттєве збільшення лабільності у тварин з дефіцитом тестостерону. Можливо, це також пов'язане з процесами демієлінізації та, як наслідок, зниженням міжволоконного електричного опору. Останнє могло призвести до полегшення збудження нервового волокна у фазу відносної рефрактерності. Іншою причиною може бути достовірне зменшення загальної тривалості викликаної відповіді у тварин після орхіектомії, а отже й тривалості періоду абсолютної рефрактерності (табл.). Крім того, зниження щільності розташування волокон в нервах кастрованих тварин [1] збільшує об'єм міжклітинної рідини, як ресурс іонів калію для відновлення трансмембранного іонного градієнту, що також може вплинути на швидкість відновлення збудливості нервового волокна.

**Висновок.** Таким чином, тривало існуюча гіпоандрогенемія здійснює досить значний вплив на функціонування аферентної ланки соматичної рефлекторної дуги, забезпечуючи зниження збудливості нервових волокон при одночасному збільшенні їх біоелектричної активності. Крім того, незважаючи на збільшення тривалості латентного періоду, нервові структури аферентного входу до спинного мозку продемонстрували значне підвищення лабільності.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним бачиться дослідження модулюючого впливу інтернейронного пулу дорсальних рогів сірої речовини спинного мозку через пресинаптичне гальмування первинних аферентів, особливо у віддаленні строки посткастраційного стану.

### Література

1. Armagan A, Hatsushi K, Toselli P. The effects of testosterone deficiency on the structural integrity of the penile dorsal nerve in the rat. *International Journal of Impotence Research*. 2008;20:73-8.
2. Sarkey S, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Classical androgen receptors in non-classical sites in the brain. *Horm Behav*. 2008 May;53(5):753-64.
3. Biatek M, Zaremba P, Borowicz KK. Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. *Polish journal of pharmacology*. 2004;56:509-18.
4. Beitel LK, Alvarado C, Mokhtar S. Mechanisms mediating spinal and bulbar muscular atrophy: investigations into polyglutamine-expanded androgen receptor function and dysfunction. *Frontiers in Neurology*. 2013;53(4):1-16.
5. Hussain R, Ghomari AM, Bielecki B. The neural androgen receptor: a therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. *Brain a journal of neurology*. 2013;136:132-46.
6. Verhovshchak T, Rudolph LM, Sengelaub DR. BDNF and androgen interactions in spinal neuromuscular systems. *Neuroscience*. 2013 June 3;239:103-14.
7. Pesaresi M, Soon-Shiong R, French L. Axon diameter and axonal transport: In vivo and in vitro effects of androgens. *Neuroimage*. 2015 July 15;115:191-201.
8. Rodynskyy OH, Tkachenko SS, Huz LV. Vyklykana bioelektrychna aktyvnist eferentnykh volokon sidnychnoho nerva bilykh shchuriv za umov eksperymental'noy menopauzy. *Medychni perspektyvy*. 2016;106(1):167-71. [in Ukrainian].
9. Rodynskyy OH, Tkachenko SS, Zynov'yeva OH. Zmina zbudlyvosti rukhovyykh volokon sidnychnoho nerva bilykh shchuriv za umov tryvaloyi hipostrohenemiyi. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2015;2:169-71. [in Ukrainian].
10. Keast JR, Gleeson RJ. Androgen receptor immunoreactivity is present in primary sensory neurons of male rats. *Neuroreport*. 1998 Dec 21;9(18):4137-40. DOI: 10.1097/00001756-199812210-00025
11. Hammond J, Le Q, Goodyer C. Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *Journal of Neurochemistry*. 2001;77:1319-26.
12. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009 July;30(2):239-58.
13. Dmitriyeva OA, Sherstyuk BV. Vliyaniye stress-indutsirovannogo snizheniya urovnya testosterona na gistokhimicheskiye izmeneniya polovykh organov krysa. *Pacific Medical Journal*. 2007;3:55-7. [in Russian].
14. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic Actions of Androgens. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2008 May;29(2):169-81.
15. Asuthkar S, Demirkhanyan L, Sun X, Elustondo PA, Krishnan V, Baskaran P, et al. The TRPM8 Protein Is a Testosterone Receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2015 Jan 30;290(5):2670-88. DOI: 10.1074/jbc.M114.610873
16. Narayanan R, Mohler ML, Bohl CE. Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development. *The Open Access Journal of the Nuclear Receptor Signaling Atlas*. 2008;6:1-26.
17. Estrada M, Varshney A, Ehrlich BE. Elevated testosterone induces apoptosis in neuronal cells. *J. Biological chemistry*. 2006;281(35):25492-501.
18. Makiy YeA, Rodynskyy OH, Mozhunov OV. Efaptychne zbudzhennya v nervoviy systemi ta umovy yoho vynyknennya pry patolohichnykh stanakh. *Medychni perspektyvy*. 2003;8(1):37-42. [in Ukrainian].
19. Makiy YeA, Nerush PA, Rodinskiy AG. Kharakteristika vyzvannykh otvetov afferentnykh i efferentnykh volokon sedalishchnoho nerva u krysa v usloviyakh eksperymental'nogo gipertiroza. *Neyrofiziologiya*. 2002;34(1):51-9. [in Russian].

### БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ ВОЛОКОН ДОРСАЛЬНОГО КОРИНЦЯ СПИННОГО МОЗКУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОАНДРОГЕНЕМІЇ

Родинський О. Г., Ткаченко С. С., Маража І. О.

**Резюме.** Мета дослідження – визначення характеристик збудливості аферентних волокон сідничного нерва, а також аналіз особливостей відповідей нейронів спинальних гангліїв, викликаних стимуляцією сідничного нерва, та зареєстрованих у проксимальних відділах дорсального корінця за умов експериментальної гіпоандрогенемії через 4 місяці від початку моделювання. Аналізували поріг, хронаксію, латентний період, амплітуду та тривалість викликаних потенціалів, а також явище рефрактерності. Гіпоандрогенемія знижує збудливість нервових структур дорсального корінця, та збільшує амплітуду викликаної відповіді. Крім того, незважаючи на збільшення тривалості латентного періоду, спостерігалось виражене підвищення лабільності.

**Ключові слова:** андрогени, кастрація, дорсальний корінець, нерв, збудження.

### БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВОЛОКОН ДОРСАЛЬНОГО КОРЕШКА СПИННОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОАНДРОГЕНЕМИИ

Родинский А. Г., Ткаченко С. С., Маража И. А.

**Резюме.** Цель исследования – определение характеристик возбудимости афферентных волокон седалищного нерва, а также анализ особенностей ответов нейронов спинальных ганглиев, вызванных стимуляцией седалищного нерва, и зарегистрированных в проксимальных отделах дорсального корешка в условиях экспериментальной гипоандрогенемии через 4 месяца после начала моделирования. Анализировали порог, хронаксию, латентный период, амплитуду и длительность вызванных потенциалов, а также исследовали явление рефрактерности. Гипоандрогенемия снижает возбудимость нервных структур дорсального корешка, и увеличивает амплитуду вызванного ответа. Кроме того, несмотря на увеличение продолжительности латентного периода, наблюдалось выраженное повышение лабильности.

**Ключевые слова:** андроген, кастрация, дорсальный корешок, нерв, возбуждение.

### BIOELECTRIC ACTIVITY OF DORSAL SPINAL CORD FIBERS IN EXPERIMENTAL HYPOANDROGENEMIA

**Rodinsky O. G., Tkachenko S. S., Marazha I. O.**

**Abstract. Aim.** The purpose of these studies was to determine the excitability characteristics of the afferent fibers of the gluteal nerve, as well as to analyze the peculiarities of the responses of spinal ganglion neurons in the SC caused by stimulation of the gluteal nerve and registered in the proximal sections of the DC under experimental hypoandrogenemia at the onset of 4 months.

**Object and methods.** The study was performed on 29 rats of 5-6-month-old Wistar males weighing 180-260 g, which were divided into experimental (n = 17) and control (n = 12) groups.

The experimental model was created by surgical castration of adult male white rats. Both groups of animals were kept under standard vivarium conditions ( $t^{\circ} 22 \pm 2^{\circ} \text{C}$ , light / dark cycle – 12/12 h) on a standard diet for 120 days, after which the animals were involved in an acute experiment. Removal of the evoked activity was performed from the proximal portion of the dorsal root L5 with stimulation of the ipsilateral sciatic nerve with pulses of 0.3 ms duration and force from 1 to 5 thresholds, which provided activation of both low- and high-threshold nerve fibers. Threshold, chronoxia, latency, amplitude, and duration of evoked potentials were analyzed, and the phenomenon of refractivity was investigated by pairwise stimuli at intervals of 2 to 20 ms.

**Results.** In animals of the control group, the mean threshold of the evoked response was  $0.015 \pm 0.001 \text{ mA}$ , whereas in animals with experimental hypoandrogenemia, it was increased to  $0.041 \pm 0.003 \text{ mA}$ , which was  $281.63 \pm 7.32\%$  compared with the control group of animals ( $p < 0.001$ ). Chronoxia in control rats was equal to  $70.67 \pm 1.49 \mu\text{s}$ , in animals with hypoandrogenemia decreased by  $31.67 \pm 4.04\%$  ( $p < 0.001$ ), which in absolute terms equaled  $48.29 \pm 1.95 \mu\text{s}$ . The latent response period in castrated animals increased by  $102.7 \pm 4\%$  ( $0.75 \pm 0.03 \text{ ms}$ ) relative to that of control animals ( $0.37 \pm 0.09 \text{ ms}$ ,  $p < 0.001$ ). The overall duration of the evoked response decreased and amounted to  $84.53 \pm 2.98\%$  ( $2.35 \pm 0.07 \text{ ms}$ ) relative to the control group index ( $2.78 \pm 0.41 \text{ ms}$ ,  $p < 0.01$ ). The amplitude of the integral action potential of dorsal root fibers increased significantly by  $97.28 \pm 4.83\%$  ( $2.90 \pm 0.14 \text{ mV}$ ) compared to the control ( $1.47 \pm 0.18 \text{ mV}$ ,  $p < 0.001$ ). Analysis of data obtained with the use of stimulation by paired pulses revealed almost complete restoration of the amplitude of the evoked response to the test stimulus in animals with orchietomy already at the interstimulus interval of 1 ms ( $80.82 \pm 3.29\%$ ,  $n = 14$ ) with high reliability ( $p < 0.001$ ) and  $99.04 \pm 2.85\%$  ( $p < 0.001$ ) at the 2 ms interval, whereas in the animals of the control group the response to the test stimulus was first recorded at the 2 ms interval and its amplitude averaged only  $17.95 \pm 4.02\%$  ( $n = 11$ ) of the response amplitude of the conditioning stimulus. The full restoration of the amplitude of the second PD in the control group was at the interval of 10 ms ( $100.09 \pm 1.84\%$ ).

**Conclusions.** The influence of long-existing hypoandrogenemia has a different effect on the functioning of afferent leading pathways of the segmental somatic reflex arc, reducing the excitability of the nerve structures of the dorsal root, and increasing the amplitude of the evoked response. In addition, despite the increase in the duration of the latency period, afferent fibers under conditions of androgen deficiency showed a marked increase in lability.

**Key words:** androgen, castration, dorsal root, nerve, excitation.

*Рецензент – проф. Міщенко І. В.  
Стаття надійшла 04.03.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-158-162

УДК 615.017:616.079; 615.2/.3.001.37

*Рустамова М. Ф.*

### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННЫХ САМОК И РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Азербайджанский Медицинский Университет (г. Баку, Азербайджан)

[nauchnayastatya@yandex.ru](mailto:nauchnayastatya@yandex.ru)

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Сравнительное фармакологическое изучение действие нейролептиков на периоды беременности, пренатальное и раннее постнатальное развитие по-

томства» (экспериментальное и клиническое исследование).

**Вступление.** Проблема употребления лекарственных препаратов женщинами детородного возраста до настоящего времени остается малоизученной и актуальной. Актуальность же изучения безопасности применения психоактивных препаратов женщинами в период беременности определяется,