

УДК 612.46.546

ОБРАЗОВАНИЕ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ КОНТАКТОВ ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ВОЗДЕЙСТВИИ ПО-ГЕНЕРИРУЮЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ

Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.

Институт проблем передачи информации РАН, Москва;

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва;

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино.

valentinreutov@mtu-net.ru

Впервые поступила в редакцию 23.09.2007 г. Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта (протокол № 5 от 05.10.2007 г.).

В настоящее время известно, что астроциты – это сложноорганизованные клетки мозга, отвечающие на многие внешние стимулы [25, 29]. Исследования последних лет показали возможность участия этих глиальных клеток в процессах передачи информации в мозге [24, 29]. Было также установлено, что нейроны и астроциты представляют собой интегральную единицу, которая играет ведущую роль в осуществлении двунаправленной связи: от нейрона к астроциту и от астроцита к нейрону [24]. Таким образом, эти исследования изменили существующие представления о роли глиальных клеток в деятельности центральной нервной системы (ЦНС). В нашей работе речь идет в основном об астроцитах – одном из многочисленных типов клеток нейроглии ЦНС, составляющих наибольшую популяцию, которая превосходит количество нейронов в головном мозге, по крайней мере, в 10 раз.

Относительно недавно было установлено, что глутамат, высвобождающийся из нейронов, вызывает повышение концентрации кальция (Ca^{2+}) в астроцитах [26]. Кроме того, обнаружено, что электрическая стимуляция нейронных афферентов также вызывает повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} (кальциевый ответ) в астроцитах. Вслед за получением этих данных было показано, что изменения в уровне внутриклеточного Ca^{2+} могут вызывать высвобождение глутамата самими астроцитами [33]. При этом было обнаружено, что

астроциты, высвобождая глутамат, могут регулировать синаптическую активность и участвовать в определенных формах синаптической пластичности [25]. Следует также отметить, что в последние годы появляется все больше работ, указывающих на возможность участия глутамата в астро-нейронном взаимодействии: астроциты необходимы как для поглощения освобожденного из синапсов глутамата, так и для метаболического превращения его избытка в глутамин, и, тем самым, для формирования предшественников глутаматного синтеза [7, 25, 30].

Кроме того, показано, что освобожденный из астроцитов глутамат передает сигналы нейронам по механизму обратной связи. На основании этих исследований была сформулирована новая гипотеза: активация астроцитов нейрональными сигналами может играть ключевую роль в реализации целого ряда функциональных событий в мозге [24]. Так, например, в зависимости от уровня нейрональной активности Ca^{2+} -ответ, активируемый нейромедиатором, может либо ограничиваться отростком астроцита и затухать, либо распространяться как кальциевая волна к другим отросткам астроцита, которые контактируют с разными нейронами, другими соседними астроцитами, микроглией или эндотелиальными клетками церебральных артериол. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что нейроны и астроциты могут играть ведущую роль в осуществлении двунаправленной связи: от нейро-

на к астроциту и от астроцита к нейрону [24].

На протяжении более 10 лет мы исследовали воздействие глутамата и NO-генерирующих соединений на структуру нервных и глиальных клеток мозжечка, моделируя при этом отдельные условия гибели клеток, которые могут иметь место при развитии инсульта [4, 5, 13, 14, 15]. Как известно, инсульт – это нарушение кровообращения в результате ишемии, тромба или разрыва сосуда. В связи с тем, что мозг постоянно нуждается в кислороде и глюкозе, доставляемых с током крови, нарушение кровообращения в течение короткого времени (5-10 мин) может привести к дегенерации отдельных высокочувствительных нейронов, а затем и к гибели других нервных клеток, находящихся в очаге нарушенного кровообращения. В последние годы показана сложность процессов, которые ведут от ишемии к гибели нервных клеток [1, 10, 19, 21]. Этот путь связан с каскадами биохимических реакций, в которых ведущую роль играют избыточные концентрации глутамата, повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , деэнергизация митохондрий и активация свободно-радикальных процессов с участием оксида азота, активных форм кислорода, пероксинитритов и высокорекреационных продуктов их распада – NO_2 и OH-радикалов [1, 11, 12].

Задачей настоящей работы явилось изучение ультраструктуры синаптических контактов и окружающих их глиальных клеток молекулярного слоя мозжечка в условиях повреждения токсическими дозами оксида азота.

Материал и методика

Объектом исследования в нашей работе были мозжечки взрослых лягушек *Rana Temporaria*. Выполнено семь экспериментальных вариантов: 1-й вариант – фиксация головного мозга сразу же после извлечения из черепной коробки, затем изоляция мозжечка (норма); 2-й вариант – инкубация в чистом растворе Рингера (2 часа) – контроль инкубации;

3-й вариант – инкубация в растворе Рингера с L-глутаматом (1 mM, 2 ч); 4-й вариант – инкубация в растворе Рингера с $NaNO_2$ (1 mM, 2 ч); 5-й вариант – стимуляция (1ч; 0,1 Гц) параллельных волокон (ПВ) в чистом растворе Рингера, затем инкубация (1ч) в том же растворе; 6-й вариант – стимуляция ПВ (0,1 Гц, 1 ч) в растворе Рингера с 1 mM L-глутамата, затем инкубация в той же среде (1ч); 7-й вариант – стимуляция ПВ (0,1 Гц, 1ч) в растворе Рингера с $NaNO_2$ (1 mM, 1ч), затем инкубация в той же среде (1ч). Состав оксигенированного раствора Рингера: Na^+ – 115 mM, K^+ – 2,5 mM, Ca^{2+} – 1,2 mM, $NaHCO_3$ – 6,0 mM, 2 г глюкозы на 1 л раствора, pH 7,2 - 7,4.

Нитрит натрия использовали как вещество, способное генерировать NO в результате восстановления ионов NO_2^- в NO [12]. Фиксацию осуществляли 2,5% раствором глутарового альдегида, приготовленном на 0,1 M Na-какодилатном буфере (pH 7,2), содержащем 0,5% таниновой кислоты и 3% сахарозы. Далее материал дофиксировали в 1% OsO_4 (pH 7,2 в том же буфере) в течение 1 ч при 4° C. Обезвоживание материала производили в этиловом спирте возрастающей концентрации, абсолютном спирте и ацетоне, с последующим заключением в смесь эпон-арильдита. Срезы окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца. Просмотр срезов осуществляли с помощью электронного микроскопа JEM 100 SX при ускоряющем напряжении 90 кВ. В данной работе, в основном, было сосредоточено наше внимание на результатах 7-го экспериментального варианта. Просмотр срезов, приготовленных для светового микроскопа, проводили на микроскопе “Axioskop 40” фирмы “Zeiss” с цифровой фото/видеокамерой JVC и выводом изображения на монитор компьютера.

Результаты исследования

В норме кора мозжечка лягушки представлена следующими слоями: молекулярным, слоем клеток Пуркинье, фиброзным и зернистым. Самый повер-

хностный слой – *молекулярный* – это зона синаптических контактов параллельных волокон – аксонов зернистых клеток и разветвлений дендритов клеток Пуркинье. Молекулярный слой составляет около 300-400 мкм. За молекулярным слоем после фиброзного находятся тела клеток *Пуркинье*, которые представляют собой крупные нейроны грушевидной формы со средним диаметром от 20 до 30 микрон. За слоем клеток Пуркинье следует *зернистый* слой. Гранулярные клетки зернистого слоя посылают аксоны в наружный молекулярный слой, образуя систему *параллельных волокон*. Кроме указанных выше нервных клеток в мозжечке присутствуют глиальные клетки. К ним относятся, прежде всего, *астроциты* и *олигодендроциты*. Астроциты окружают нейроны и мозговые капилляры. Олигодендроциты, имеющие короткие отростки, миелинизируют аксоны. Кроме астроцитов и олигодендроцитов известны *микроглиальные клетки*, которые удаляют продукты распада после повреждения нервной системы и вовлечены в воспалительные ответы в нервной системе.

С помощью светового микроскопа показано, что молекулярный слой выглядит подобно сетке, ячейки которой состоят из «пузырей» или варикозностей. На самом деле каждый «пузырь» в электронном микроскопе оказывается разбухшим бутоном или отростком астроцита. Описанные выше изменения на срезах мозжечка можно наблюдать уже через 2 часа после начала эксперимента. Под молекулярным слоем виден фиброзный и слой клеток Пуркинье. На ультратонких срезах, снятых в электронном микроскопе, обращает на себя внимание, прежде всего, тот факт, что отростки глиальных клеток (ГК) могут быть как разбухшими («пустыми»), так и содержащими все цитоплазматические элементы: митохондрии, промежуточные нити, которые, как известно, состоят из кислого фибриллярного белка, а также большое количество гликогена. Наличие в отростках глиальных клеток всех этих структур – митохондрий,

промежуточных нитей и гранул гликогена позволяет предполагать, что это неповрежденные, «живые», отростки и, именно они, могут образовывать защитные «обкрутки» вокруг синапсов, в то время как другие, поврежденные, не способны их формировать. Структура «обкруток» и их роль как защитных образований в условиях инсульта разбиралась подробно в предыдущей статье [15].

Согласно последним данным о двунаправленности взаимодействия между нейронами и астроцитами [24] следует отметить, что в нашем материале часто встречаются контакты между терминально аксона (бутоном) и отростком ГК, содержащим гликоген, которые можно рассматривать как «нейроглиальные» контакты. Другого рода нейроглиальный контакт, наблюдаемый нами, представлял собой как бы тройной контакт, который включает в себя следующие структурные компоненты: аксональные микротрубочки, граничащие, с одной стороны, с многорядной (4 ряда) «обкруткой», сформированной отростком ГК, содержащим гликоген, а с другой, соприкасающиеся с цитоплазмой другого отростка ГК, содержащим зерна гликогена. Таким образом, полученные нами данные показывают, что мы наблюдаем картину непосредственного взаимодействия синаптических пузырьков (СП) терминали аксона с отростком ГК, содержащим гликоген (от нейрона к астроциту). Почему мы обращаем внимание на присутствие гликогена в глиальных клетках, в особенности, в условиях глубокого повреждения нервной ткани?

Обсуждение полученных результатов

Как известно, в результате ишемии прекращается доставка кислорода и глюкозы нервным клеткам. При этом мембранные насосы, нуждающиеся в АТФ, уже не могут работать в прежнем режиме и откачивать ионы Ca^{2+} и Na^{+} из цитоплазмы. Вход ионов Ca^{2+} и Na^{+} сопровождается входом воды, что и приводит к разрушению водного и ионного гомеостаза

и разбуханию нервных и глиальных клеток [29]. В таких условиях глиальные клетки, содержащие гликоген, возможно, используют его для получения глюкозы. Гликоген, как известно, является резервной формой глюкозы и к стимуляции его распада первоначально приводит активация cAMP-зависимой протеинкиназы, а далее – последовательный ряд реакций фосфорилирования белков (ферментов) вызывает активацию гликогенфосфоорилазы, отщепляющей от гликогена остатки глюкозы. В результате частичного окисления богатая водородными связями глюкоза используется для образования высокоэнергетического АТФ, в чем, собственно, и нуждаются поврежденные клетки. Некоторые авторы считают, что низкая способность нейронов, по сравнению с астроцитами, к использованию гликолитического пути и запасанию гликогена может определять значительную роль астроцитов в процессе выживания нейронов в случае недостатка кислорода (при гипоксии/ишемии) [18].

В работе [18] было показано, что при фотохимически индуцированном тромбировании кровеносных сосудов поверхностных слоев коры больших полушарий происходят локальные обратимые изменения в дендритах и астроцитах. Так, варикозное расширение дендритов в верхней части плексиморфного слоя сопровождалось уменьшением количества гликогена в астроцитах по сравнению с количеством гликогена в астроцитах из нейропиля с интактными дендритами. Снижение содержания гликогена в варикозных локусах дендритов может свидетельствовать о повышенной потребности этих зон в энергетическом субстрате и подтверждает способность астроцитов к использованию гликолитического пути в условиях ишемии.

Одним из инициирующих факторов гибели нейронов при инсульте, как известно, является токсическое воздействие избыточных концентраций глутамата, который выделяется из терминалей ишемических нейронов в межклеточное про-

странство. Глутамат является возбуждающим медиатором в большинстве нейронов мозга. В норме глутамат выделяется из синаптических пузырьков терминалей одних нервных клеток в межсинаптическое пространство и, попадая на рецепторы других клеток, вызывает их активацию. Избыток глутамата поглощается глиальными клетками. Важную роль в регуляции содержания глутамата глиальными клетками мозга играют системы захвата этого нейромедиатора. Известны, по крайней мере, две системы захвата глутамата: Na^+ -независимая и Na^+ -зависимая [22, 31, 32]. Основное значение имеет Na^+ -зависимый захват глутамата посредством глутаматных транспортеров. К настоящему времени идентифицированы и клонированы 5 представителей семейства глутаматных транспортеров, два из которых GLAST и GLT-1 характерны для астроцитов [31, 32]. GLAST и GLT-1 работают против концентрационного градиента глутамата (d^2 2 мкМ во внеклеточной среде, при 5 мМ в цитозоле нейронов и 2-3 мМ в астроцитах). При работе Na^+ -зависимой системы захвата одновременно с молекулой глутамата захватываются еще 3 иона Na^+ , один ион H^+ и выделяется один ион K^+ . Таким образом, транспортеры выполняют электрогенную функцию, при этом потенциал мембраны влияет на активность транспорта глутамата. Кроме того, активность транспортеров регулируется многочисленными факторами, например, такими как концентрация ионов, участвующих в транспорте глутамата, фосфорилирование белков, переход из растворимого в мембранно-связанное состояние (мембранная транслокация) и др. В связи с тем, что транспорт глутамата является высокоэнергоемким процессом, ишемия и глубокая гипоксия существенным образом нарушают механизмы захвата глутамата при участии этих энергоемких и энергозависимых систем. Следовательно, как для работы мембранных насосов, так и для глутаматных транспортеров необходим АТФ. Как уже указывалось выше, в качестве субстрата окисле-

ния для синтеза АТФ в условиях гипоксии может служить гликоген.

Наличие гликогена в отростках ГК говорит о том, что эти отростки функционально активны (жизнеспособны), а это означает, что именно такие отростки формируют защитные «обкрутки» вокруг частично поврежденных синапсов и бутонов. Кроме того, отростки с гликогеном, которые непосредственно контактируют с синаптическими пузырьками, несущими нейромедиатор (глутамат) могут или передать нервным клеткам полученный напрямую глутамат посредством глутаматных транспортеров или превращать избыточный глутамат в глутамин с помощью глутаминсинтетазы для ликвидации дополнительного источника нейротоксичности. По-видимому, это зависит от степени повреждения данного участка нервной ткани мозжечка.

Какова же роль NO в образовании нейроглиальных контактов и «обкруток», образующихся в мозжечке при его электрической стимуляции в присутствии NO-генерирующего соединения? На этот вопрос мы пока еще не можем дать исчерпывающего ответа. Однако авторы большинства работ рассматривают оксид азота как новую сигнальную молекулу, играющую роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме, в том числе и в центральной нервной системе [2, 3, 6, 9, 10, 20]. В работах последних лет показано, что оксид азота (NO) может принимать участие не только в норме, но и при таких нейродегенеративных заболеваниях как ишемия, мозговой инсульт, болезнь Паркинсона, эпилепсия и др. [1, 11, 19]. Синтез NO осуществляется при участии NO-синтазы как в самих нейронах [6, 8, 12], так и в глиальных клетках – астроцитах, олигодендроцитах и шванновских клетках [17]. На культуре зернистых клеток мозжечка крыс было установлено, что NO-cGMP-путь играет существенную роль в реализации нейропротекторных эффектов [27]. Вместе с тем избыточное образование NO ускоряло процессы пе-

рекисного окисления липидов и дегенерацию аксонов после экспериментальной ишемии/реперфузии [28]. Известно также, что синтез NO при участии NO-синтазы осуществляется далеко не во всех нервных и глиальных клетках, так NO-синтаза/NADPH-диафороза экспрессируется лишь в 2-4% популяции нейронов и глиальных клеток. Причем максимальная активность NO-синтазы/NADPH-диафоразы многими авторами, как правило, отмечается в мозжечке и постоянно обнаруживается в шванновских клетках – глиальных клетках периферической нервной системы [17]. Считается, что основная функция шванновских клеток состоит в создании и поддержании миелиновой оболочки периферических аксонов. Поскольку NO-синтазная/NADPH-диафоразная активность постоянно обнаруживается в шванновских клетках, становится очевидной важная роль этого соединения в образовании миелиновой оболочки аксонов. Относительно недавно было установлено, что при дифтерийной полинейропатии, в процессе которой происходит обратимая демиелинизация нервных волокон, локализация NO-синтазы/NADPH-диафоразы и интенсивность ее реакции в шванновских клетках существенно изменяются: в деструктивно-измененных нервных волокнах наблюдается снижение активности NO-синтазы/NADPH-диафоразы, а там, где шла активная ремиелинизация, наблюдалось повышение её активности [17]. Интересно отметить, что нейроны, содержащие NO-синтазы, характеризуются сильно разветвленной системой отростков. Благодаря наличию таких отростков соседствующие с ними нервные клетки, не содержащие NO-синтазы, могут находиться в «сфере влияния» нейронов, продуцирующих NO. Таким образом, совокупность данных литературы и результаты наших собственных исследований свидетельствуют о том, что образование глиальных «обкруток» вокруг синапсов в нашем материале и миелинизация нервных волокон за счет их обкручивания петлями шванновских клеток, в ходе ко-

торого образуется компактный миелин, осуществляются при активном участии экзогенного или эндогенного оксида азота.

К этому следует добавить, что в миелизированных нервах, в перехватах Ранвье, недавно обнаружено присутствие септальных аксо-глиальных контактов (контактов шванновских клеток с аксонами) [23]. По мнению авторов, эти контакты могут играть роль ионных барьеров. В условиях ишемии, т.е. при повышении внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и NO глиальные септальные контакты – «обкрутки», окутывая синапсы или бутоны, по-видимому, также могут выполнять роль ионных барьеров, защищая и сохраняя синаптическую проводимость от повреждения их избытком ионов.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что контакты бутонов или дендритов с отростками ГК, содержащими гликоген (нейроглиальные контакты) также как и «обкрутки», могут служить защитой проводящих структур (синапсов), либо уничтожая избыток глутамата, либо передавая его другим нервным клеткам с помощью глутаматных транспортеров самих глиальных клеток.

Литература

1. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга. Вестник РАМН, 2000, №4, с.5-10.
2. Гурин А.В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе. Усп. физиол. наук, 1997, т.28, №1, с.53-60.
3. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза. Вестник РАМН, 2000, №4, с.30-34.
4. Ларионова Н.П., Самосудова Н.В., Реутов В.П., Чайлахян Л.М. Сравнительное исследование изменения количественных характеристик структуры молекулярного слоя мозжечка лягушки *Rana Temporaria* под влиянием L-глутамата и NO-генерирующего соединения. Докл. РАН, 1999, т. 309, №6, с. 836-840.
5. Ларионова Н.П., Самосудова Н.В., Реутов В.П., Чайлахян Л.М. Сравнительное исследование изменений структуры нейрон-нейронного взаимодействия в молекулярном слое мозжечка лягушки *Rana Temporaria* под влиянием L-глутамата и NO-генерирующего соединения. Докл. РАН, 2001, т.376, №5, с.701-706.
6. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях. Биохимия, 2000, т.65, №4, с.485-503.
7. Мошарова И.В., Сапецкий А.О., Косицын Н.С. Общие физиологические механизмы воздействия глутамата на центральную нервную систему. Успехи физиол. наук, 2004, т.35, №1, с.20-42.
8. Охотин В.Е., Калиниченко С.Г. Локализация NO-синтазы в клетках Люгаро и механизмы NO-ергического взаимодействия между тормозными интернейронами коры мозжечка кролика. Морфология, 1999, т.115, №3, с.52-61.
9. Охотин В.Е., Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объемный нейротрансмиттер. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпилептогенез. Успехи физиол. наук, 2002, т. 33, №2, с. 41-55.
10. Охотин В.Е., Куприянов В.В. Нейровазальные отношения в новой коре головного мозга человека. Морфология, 1996, т. 110, №4, с.17-22.
11. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Ванин А.Ф. Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга. Вестник РАМН, 2000, №4, с.11-15.
12. Реутов В.П., Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Кошелев В.Б., Рясина Т.В., Левшина И.П., Шуйкин Н.Н., Косицын Н.С., Айрапетянц М.Г. Развитие стрессорных повреждений у крыс

- линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к судорожным припадкам, при действии NO-генерирующего соединения и блокатора NO-синтазы. Вести национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук, 2002, №1, с.5-10.
13. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е. и Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука, 1998, 156 с.
 14. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П. и Чайлахян Л.М. Возможное участие оксида азота в межнейронном взаимодействии. ДАН. 2001, т. 378, №3. с.214-219.
 15. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П. и Чайлахян Л.М. О возможной защитной роли аутотипических контактов при повреждении нейронной сети мозжечка токсическими дозами NO-генерирующего соединения. Цитология, 2005, т.47, №3, с.214-219.
 16. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П. и Чайлахян Л.М. Компенсаторно-приспособительные изменения нейронной сети мозжечка при моделировании инсульта и возможная их роль в сохранении двигательной активности. Физиология мышц и мышечной деятельности. Материалы III Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности. 2005. М., с.60.
 17. Сахарова А.В., Ложникова С.М. Ультраструктурная локализация NO-синтазной NADPH-диафоразы в периферическом нерве и ее изменение при дифтерийной полинейропатии. Вестник РАМН, 2000, №4, с.44-48.
 18. Свинов М.М., Косицын Н.С. Особенности дендро-глиальных взаимоотношений в I слое коры больших полушарий в постишемический период. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 1999, т.127, №6, с. 612-615.
 19. Соловьев А.И., Стефанов А.В. Фармакология и токсикология оксида азота: два лица одной и той же молекулы. Современные проблемы токсикологии, 1998, №1, с.35- 38.
 20. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник. Соросовский образовательный журнал, 2000, т.6, №12, с. 27-34.
 21. Сторожевых Т.П., Пинелис В.Г., Винская Н.П., Ходоров Б.И. Ведущая роль Ca^{2+} -АТФ-азы плазматической мембраны в восстановлении Ca^{2+} гомеостаза нейронов после глутаматного удара. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 2002, №12, с.12-15.
 22. Anderson C.V. and Swanson R.A. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation and physiological functions. Glia, 2000, v.32, №1, p.1-14.
 23. Bhat M.A. Molecular organization of axo-glial junctions. Current Opinion in Neurobiology, 2003, v.13, № 5, p.552-559.
 24. Fellin T. and Carmignoto G. Neurone-astrocyte signaling in the brain represents a distinct multifunctional unit. J. Physiol., 2004, v. 559, pt 1. p. 3-15.
 25. Herz L. and Zielke H.R. Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show. Trends Neurosci., 2004, v.27, №12, p. 735-743.
 26. Mazzanti M., Sul J.Y. and Haydon H.G. Glutamate on demand: astrocytes as a ready source. Neuroscientist. 2001. v. 7. №5. p. 396-405.
 27. Pantazis N.J., West J.R. and Dai D. The nitric oxide – cyclic GMP pathway plays an essential role in both promoting cell survival of cerebellar granule cells in culture and protecting the cells against ethanol neurotoxicity. J. of Neurochemistry, 1998, v.70, №5, p.1826-1837.
 28. Sayan H., Ugurlu B., Babul A., Take G., Erdogan D. Effect of L-arginine and N^G -Nitro-L-argininemethyl ester on lipid

peroxide, superoxide dismutase and nitrate levels after experimental sciatic nerve ischemia-reperfusion in rats. *Int. J. of Neuroscience*, 2004, v.114, №3, p.349-364.

29. Simard M. and Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience*, 2004, v.129, № 4, p. 877-896.
30. Sorokina E., Pinelis V., Reutov V., Vinskaja N., Khodorov B., Isaev N., Victorov I.. Influence of glutamate neurotoxicity and nitrite hypoxia on cyclic nucleotides levels in cerebellar granule cells. 3-rd International symposium on hypoxia. Abstracts. Berlin. 1994. P.35.
31. Tanaka K., Watase K. and Manabe T. Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter Glt-1. *Science*, 1997, v. 276, № 53/9, p.1699-1702.
32. Ueda Y. Doi T., Tsuru N., Tokumaru T. and Mitsuyama Y. Expression of glutamate transporters and ionotropic glutamate receptors in GLAST knockout mice. *Brain Res.*, 2002, v. 104, № 26, p.120-126.
33. Volterra A. and Steinhauser C. Glial modulation of synaptic transmission in the hippocampus. *Glia*, 2004, v.47, № 3, p. 249-257.

Резюме

УТВОРЕННЯ НЕЙРОГЛІАЛЬНИХ КОНТАКТІВ ПРИ ЕЛЕКТРИЧНІЙ СТИМУЛЯЦІЇ І ДІЇ NO-ГЕНЕРУЮЧОЇ СПОЛУКИ

Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларіонова Н.П., Чайлахян Л.М.

Задачею даної роботи з'явилось вивчення ультраструктури синаптичних контактів і оточуючих їх гліальних клітин (ГК) молекулярного шару мозочка в умовах пошкодження токсичними дозами оксиду азоту.

У мієлізованих нервах, в перехопленнях Ранв'є, недавно знайдена присутність септальних аксо-гліальних кон-

тактів (контактів швановських клітин з аксонами). На думку авторів, ці контакти можуть грати роль іонних бар'єрів. В умовах ішемії, тобто при підвищенні внутріклітинної концентрації іонів Ca^{2+} і NO гліальні септальні контакти – «обкрутки», закрутуючи синапси або бутони, очевидно, також можуть виконувати роль іонних бар'єрів, захищаючи і зберігаючи синаптичну провідність від пошкодження їх надлишком іонів. Контакти бутонів або дендритів з відростками ГК, що містять глікоген (нейрогліальні контакти) також як і «обкрутки», можуть служити захистом провідних структур (синапсів), або знижуючи надлишок глутамату, або передаючи його іншим нервовим клітинам за допомогою глутаматних транспортерів самих гліальних клітин.

Summary

FORMATION OF NEUROGLIAL CONTACTS AT THE ELECTRICAL STIMULATION AND INFLUENCE OF NO-GENERATING COMPOUND

Samosudova N.V., Reutov V.P., Larionova N.P., Chailahian L.M.

Problem of the present work was studying a metastructure of synaptic contacts and surrounding glial cells (GC) of a molecular layer of a cerebellum in conditions of damage by toxic doses of nitrogen oxide.

In a nervous fabric presence axo-glial contacts (contacts of Schwann cells with axons) is recently revealed. In opinion of authors, these contacts can play a role of ionic barriers. In conditions of an ischemia, i.e. at increase of endocellular ion density Ca^{2+} and NO glial contacts - "torsions", wrapping synapses or knops, apparently, also can carry out a role of ionic barriers, protecting and preserving synaptic conduction from damage by their surplus of ions. Contacts of knops or dendrites with sprout of GC containing glycogen (neuroglial contacts) as well as "torsions", can serve as protection of conductive structures (synapses), destroying surplus glutamate or imparting it to other nervous cells by conveyors of glial cells.