

УДК 612.452.018:616-092.19-053.31-092.9

С.С. Ткачук

Буковинська державна медична академія  
м. ЧернівціПОРУШЕННЯ СЕРОТОНІНЕРГІЧНИХ  
МЕХАНІЗМІВ МОЗКУ – ОДНА З  
ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК СИНДРОМУ  
ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

**Ключові слова:** іммобілізаційний стрес, пренатальний стрес, серотонін, нейроендокринна регуляція.

**Резюме.** Досліджено віддалені наслідки пренатального стресу на вміст серотоніну (СТ) у структурах мозку контрольних та пренатально стресованих щурів і зв'язування міченого СТ нейронами цих структур. Показано, що порушення функціонального стану СТ-ергічної системи мозку відіграє значну роль у патогенезі синдрому пренатального стресу.

**Вступ**

Пренатальна нейроендокринна патологія, незважаючи на активне вивчення впродовж трьох останніх десятиліть, залишається актуальною проблемою сьогодення і ставить нові завдання перед дослідниками. Зокрема, далеко не до кінця з'ясованим залишається патогенез тривалих модифікацій нейрохімічних механізмів порушень стрес-реактивності – однієї з провідних складових синдрому пренатального стресу, який виникає у нащадків при дії стресорів на вагітних самок впродовж останнього триместру вагітності.

Біогенним амінам, поряд з кортикостероїдами, належить провідна роль у реалізації довготривалого патогенного впливу пренатального стресу на механізми стрес-реактивності [1, 9]. Тому вивчення стану СТ-ергічних механізмів мозку у пренатально стресованих тварин може відкрити нові наслідки материнського стресу щодо порушення механізмів адаптації у нащадків.

**Мета дослідження**

Виявити можливість тривалої модифікації СТ-ергічних механізмів стрес-реактивності пренатальними стресорними впливами шляхом визначення вмісту СТ у структурах мозку та вивчення зв'язування <sup>3</sup>H-СТ нейронами цих структур.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ**

Дослідження проведені на дорослих самцях безпородних білих щурів, матері яких протягом останнього триместру вагітності зазнавали дії одногодинного жорсткого іммобілізаційного стресу щоденно. Контрольні групи представлені самцями того ж віку, отриманими від інтактних самок. Вміст СТ визначали імуоферментним методом у гомогенатах наважок преоптичної ділянки (ПОД), медіобазального гіпоталамуса

(МБГ), перегородки мозку (ПМ) та мигдалеподібного комплексу (МК) за допомогою набору "Serotonine" ("Immunotech", Франція).

Для світлооптичної радіоавтографії використовували серійні зрізи (товщиною 5 мкм), зроблені у коронарній площині, покривали емульсією типу "М" за допомогою пеллі з дроту, експонували у темряві протягом двох – трьох тижнів. Подальшу обробку проводили за рекомендаціями [4, 7]. Користуючись атласом стереотаксичних координат [8] відбирали по 8 ідентичних коронарних зрізів ядер гіпоталамуса, перегородки мозку та мигдалеподібного комплексу і проводили підрахунок автографів над ядром, ядром і цитоплазмою, перераховуючи їх кількість на 100 мкм<sup>2</sup> [6, 11].

Зв'язувальна здатність вивчена у нейронах паравентрикулярного (ПВЯ), преоптико-медіального (ПОМЯ), преоптико-латерального (ПОЛЯ), аркуатного (АЯ), вентромедіального (ВМЯ) ядер гіпоталамуса, дорзального (ДЯ), латерального (ЛЯ), медіального (МЯ), прилеглого (ПЯП) ядер перегородки, ядра діагональної зв'язки (ЯДЗ), ядра ложа термінальної смужки (ЯЛТС), заднього кортикального (ЗКЯ), медіального (МЯ), центрального (ЦЯ), латерального (ЛЯ) та базолатерального (БЛЯ) ядер мигдалика.

Окремо проводили підрахунок числа міток над ядрами, враховуючи концепцію прямої ядерної дії моноамінів [3].

**Обговорення результатів дослідження**

Серед досліджених нами структур лімбіко-гіпоталамічного комплексу контрольних тварин вміст СТ був значно вищим у МБГ та МК. Іммобілізація контрольних щурів мала наслідком зниження вмісту СТ на 56%, 50%, 34% та 21% у ПМ, ПОД, МБГ і МК відповідно (табл. 1).

Таблиця 1  
Вміст серотоніну в структурах мозку інтактних та пренатально стресованих шурів після іммобілізації (M±m; n=6)

Умови досліджу	Вміст серотоніну в нмоль / г тканини			
	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Контрольні	4,56±0,43	5,77±0,92	17,20±1,19	10,67±0,66
Іммобілізація контрольних	1,99±0,19 *P<0,001	2,88±0,90 *P<0,05	11,29±0,47 *P<0,001	8,45±0,34 *P<0,01
Пренатально стресовані	4,43±0,30	7,15±0,46	19,30±1,25	7,04±0,41 *P<0,001
Іммобілізація пренатально стресованих	3,52±0,23 ^P<0,05	5,37±0,48 ^P<0,025	16,20±0,89 ^P<0,05	7,25±0,21

Примітка. \*P, ^P – зміни, вірогідні щодо показників в інтактних та пренатально стресованих тварин відповідно.

Пренатальний стрес лише в МК вплинув на базальні рівні СТ, викликавши його зниження на 34%. Що стосується реакції СТ на гострий іммобілізаційний стрес, то в усіх структурах, за винятком МК, він також зменшувався, проте його зниження було майже вдвічі меншим, ніж у контрольних (на 21%, 25%, 16% у ПМ, ПОД та МБГ відповідно). У МК він залишався незмінним.

Таким чином, пренатальний стрес якісно модифікує базальний рівень СТ у МК і кількісну реакцію всіх досліджених структур на іммобілізацію.

Підтвердження модифікуючих впливів пренатального стресу на СТ-ергічні механізми мозку ми отримали при вивченні зв'язування міченого СТ нейрональними ядрами.

Проведені дослідження показали, що спорідненість нейронів ядерних структур перегородки мозку до міченого СТ була найвищою в ЯЛТС, найнижчою – в ДЯ (табл. 2).

Таблиця 2  
Вплив пренатального стресу на здатність нейронів перегородки зв'язувати <sup>3</sup>H-серотонін (M±m, n=5)

Характер впливу	Назва ядер					
	ДЯ	ЛЯ	МЯ	ЯДЗ	ПЯП	ЯЛТС
Контрольні	3,45±0,06	4,02±0,05	3,92±0,05	5,03±0,06	4,81±0,08	6,03±0,08
Іммобілізація контрольних	3,42±0,08	3,98±0,07	4,04±0,08	4,92±0,07	6,32±0,04 *P<0,001	5,96±0,07
Пренатальний стрес	3,52±0,07	4,08±0,07	4,06±0,07	5,08±0,04	4,90±0,06	5,86±0,07
Іммобілізація пренатально стресованих	3,49±0,03	3,95±0,08	3,96±0,09	5,12±0,08	2,21±0,03 ^P<0,001	5,91±0,08

Примітка. \*P, ^P – зміни, вірогідні щодо показників в інтактних та пренатально стресованих тварин відповідно.

Іммобілізаційний стрес не вплинув на зв'язувальну здатність у жодній зі структур, за винятком ПЯП, у якому вона зросла в 1,3 раза.

СТ-зв'язувальна здатність нейронів усіх досліджених ядер перегородки пренатально стресованих тварин не відрізнялася від аналогічних показників у відповідних структурах інтактних тварин, а іммобілізація шурів, що зазнали материнського стресу, спричинила зміни зв'язування <sup>3</sup>H-СТ лише нейронами ПЯП, де воно зменшилося у 2,22 раза.

У межах досліджених нами структур гіпоталамуса найбільшу спорідненість до міченого медіатора проявили нейрони ПВЯ, найменшу – АЯ (табл. 3). Гострий іммобілізаційний стрес призвів до зменшення зв'язувальної здатності нейронів ПВЯ у 1,44 раза, збільшення цього показника в ПОМЯ, АЯ та ВМЯ в 1,47, 1,80 та 1,59 раза відповідно.

Таблиця 3  
Вплив пренатального стресу на здатність нейронів гіпоталамуса зв'язувати <sup>3</sup>H-серотонін (M±m, n=5)

Характер впливу	Назва ядер				
	ПВЯ	ПОМЯ	ПОЛЯ	АЯ	ВМЯ
Контрольні	7,81±0,06	4,09±0,09	5,18±0,08	2,21±0,05	2,78±0,07
Іммобілізація контрольних	5,42±0,04 *P<0,001	6,02±0,10 *P<0,001	5,27±0,07	3,98±0,07 *P<0,001	4,41±0,03 *P<0,001
Пренатальний стрес	7,79±0,08	3,96±0,06	4,92±0,11 *P<0,05	2,09±0,08	2,91±0,09
Іммобілізація пренатально стресованих	7,93±0,1	4,09±0,07	4,89±0,08	2,18±0,07	3,02±0,08

Примітка. \*P, ^P – зміни, вірогідні щодо показників в інтактних та пренатально стресованих тварин відповідно.

Пренатальний стрес вплинув на зв'язування СТ лише в ПОЛЯ, де воно було вірогідно нижчим. Іммобілізація пренатально стресованих самців, на відміну від інтактних, не вплинула на зв'язувальну здатність нейронів жодної зі структур.

Вивчення впливу іммобілізаційного стресу на зв'язування <sup>3</sup>H-СТ нейронами ядер МК контрольних самців показало найвищу спорідненість до <sup>3</sup>H-СТ нейронів БЛЯ, найнижчу – нейронів ЛЯ.

Гострий іммобілізаційний стрес спричинив зростання зв'язувальної здатності <sup>3</sup>H-СТ нейронами ЦЯ та БЛЯ у 1,74 та 2,22 раза відповідно. Нейрони решти структур не реагували на іммобілізацію.

У пренатально стресованих тварин мало місце підвищення зв'язування міченого медіатора нейронами ЦЯ та БЛЯ, а іммобілізація не вплинула на <sup>3</sup>H-СТ-зв'язувальну здатність нейронів жодної структури.

Таким чином, сукупність проведених досліджень функціонального стану СТ-ергічної систе-

ми мозку щурів з синдромом пренатального стресу свідчить про наявність якісних та кількісних модифікацій. Їх можливість знаходить підтвердження в даних літератури, згідно з якими СТ-ергічна система рано формується в онтогенезі: у щурів СТ-ергічні нейрони виявляються у ядрі шва середнього мозку на 11–15-й день ембріонального розвитку, у мишей – на 10–14-й день [2,5].

Нейрональний захват  $^3\text{H}$ -СТ вперше з'являється у плодів щурів на 16-й день і різко зростає до 18-го дня ембріонального розвитку. У цей же час виникає реакція на деполяризацію, яка виявляється збільшенням швидкості виділення  $^3\text{H}$ -СТ [2]. Таким чином, максимальна функціональна активність фетальної СТ-ергічної системи збігається у наших дослідженнях з періодом материнського стресу, який може стати вірогідною причиною її модифікації.

Можливість авторегуляції розвитку СТ-ергічної системи на ранніх етапах ембріогенезу була продемонстрована дослідженнями в експериментах з введенням самкам СТ на 8-й день вагітності [2]. Таке втручання спричиняє значне зниження специфічного захвату  $^3\text{H}$ -СТ нейрональними елементами мозку 18–19-денних плодів у порівнянні з його рівнем у плодів інтактних самок. Враховуючи, що специфічне зв'язування розглядають як індекс іннервації, можна вважати, що у даному випадку має місце прояв аутомодифікації функціональної відповіді. Не виключено, що такий модифікуючий ефект може здійснюватися і на більш пізніх етапах ембріогенезу, в періоди максимально функціонального напруження регуляторних систем. Більш ранніми дослідженнями показано, що хронічне введення самкам мишей з 8-го дня вагітності агоніста СТ зменшувало кількість його рецепторів у стовбурі та передньому мозку потомства в перший день після народження [2,5].

Здатність ембріональних серотонінових рецепторів типу 1A реагувати на стресорні впливи доведена [10]. Авторами встановлено, що дані рецептори виконують у мозку щурів трофічну функцію. У відповідь на стресорні впливи на 16-й день ембріонального розвитку мало місце зростання експресії цих рецепторів у 5–15 разів. За аналогією з білками теплового шоку, які індукуються впродовж різних видів стресу, вважають, що стресовані ембріональні нейрони, в яких прискорюється апоптоз та дегенерація, синтезують підвищені рівні рецепторів серотоніну як фінальну спробу вижити.

Мигдалеподібний комплекс мозку за реакцією СТ на пренатальний стрес посідає особливе місце серед досліджених нами структур. Це єдина ділянка

Таблиця 4

Вплив пренатального стресу на здатність нейронів мигдалеподібного комплексу зв'язувати  $^3\text{H}$ -серотонін ( $\text{M} \pm \text{m}$ ,  $n=5$ )

Характер впливу	Назва ядер				
	кортикальна група			базолатеральна група	
	ЗКЯ	МЯ	ЦЯ	ЛЯ	БЛЯ
Контрольні	6,92± 0,06	5,89± 0,06	9,25± 0,07	4,08± 0,07	8,25± 0,07
Імобілізація контрольних	7,01± 0,08	6,03± 0,09	16,08± 0,09 * $P<0,001$	3,96± 0,08	18,32± 0,11 * $P<0,001$
Пренатальний стрес	6,89± 0,10	5,93± 0,08	13,06± 0,11 * $P<0,001$	4,15± 0,10	15,92± 0,12 * $P<0,001$
Імобілізація пренатально стресованих	6,81± 0,09	6,11± 0,11	12,96± 0,09	4,03± 0,06	16,03± 0,10

мозку, в якій материнський стрес спричинив тривале зниження вмісту СТ. До того ж імобілізаційний стрес у цих тварин, на відміну від інтактних, не вплинув на рівень цього індоламіну.

Відомо, що СТ мигдалеподібного комплексу відіграє важливу роль у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної функції [10], тому така реакція може свідчити про особливу роль цієї структури в нейроендокринній регуляції фетального мозку.

## Висновок

Пренатальний стрес спричиняє тривалу кількісну та якісну модифікацію конститутивної та стрес-індукованої реактивності СТ-ергічної системи мозку.

**Література.** 1. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Ж. Акад. Мед. Наук України. – 1998. – Т.4, №2. – С.216–233. 2. Сапронова А.Я., Прошлякова Е.В., Панаева Е.В. и др. Развитие серотонинергической системы среднего и промежуточного мозга мышей и роль серотонина в этом процессе // Биол. эксперим. биол. и мед. – 1996. – Т.122, №8. – С.167–169. 3. Третьяк Т.М., Архипова Л.В. Внутриклеточная активность нейромедиаторов // Успехи соврем. биол. – 1992. – Т.112, вып. 2. – С.265–270. 4. Узрюмов М.В., Маглевская И.А., Тахси Ж. Радиоавтографическое исследование серотонинергических структур гипоталамуса в перинатальном периоде крысы // Онтогенез. – 1987. – Т.18, №2. – С.192–197. 5. Хажсай Л.И., Пучков В.Ф., Отеллин В.А. Влияние дефицита серотонина на эмбриональное развитие млекопитающих // Онтогенез. – 1995. – Т.26, №5. – С.350–355. 6. Хотимченко Ю.С. Автордиографическое исследование влияния катехоламинов на биосинтез РНК и белка в растущих ооцитах морского ежа // Цитология. – 1979. – Т.21, №2. – С.972–975. 7. Хрущев Н.Г. Функциональная цитохимия рыбой соединительной ткани. – М.: Наука, 1969. – 216 с. 8. König J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxic atlas of forebrain and lower part of the brain stem. – Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. – 162 p. 9. Reznikov A.G., Nosenko N.D. Early postnatal changes in sexual dimorphism of catecholamine and indolamine content in the brain of prenatally stressed rats // Neurosci. – Vol.7, N2. – P. 547–551. 10. Singh J.K., Chotomy B.A., Boyers M.J. et al. Induction of the serotonin (1A) receptor in neuronal cells during prolonged stress and degeneration // J.Neurochem. – 1996. – Vol.66, N6. – P.2361–2372. 11. Walch R.J., Mangurian L.P., Posner B.I. The distribution of lactogen receptors in the mammalian hypothalamus: an in vitro autoradiographic analysis at the rabbit and rat // Brain Res. – 1990. – Vol.530, N1. – P.1–10.

**ПАРУШЕНИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ  
МЕХАНИЗМОВ МОЗГА – ОДНО ИЗ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ СИНДРОМА  
ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА**

*С.С. Ткачук*

**Резюме.** Исследованы отдаленные последствия пренатального стресса на содержание серотонина (СТ) в структурах мозга контрольных и пренатально стрессированных крыс и связывание меченого СТ нейронами этих структур. Показано, что нарушение функционального состояния СТ-ергической системы мозга играет значительную роль в патогенезе синдрома пренатального стресса.

**Ключевые слова:** иммобилизационный стресс, пренатальный стресс, серотонин, нейроэндокринная регуляция.

**DISORDER OF THE SEROTONINERGIC  
CEREBRAL MECHANISMS IS ONE OF THE  
PATHOGENETIC LINKS OF THE PRENATAL  
STRESS SYNDROME**

*S.S. Tkachuk*

**Abstract.** The long-term consequences of prenatal stress on the content of serotonin [ST] in the brain structures of the control and prenatally stressed rats and <sup>3</sup>H-serotonin binding by neurons of these structures has been studied. It has been demonstrated that disorder of the functional condition of the cerebral serotoninergic system plays an important role in the prenatal stress syndrome pathogenesis.

**Key words:** immobilizing stress, prenatal stress, serotonin, neuroendocrine regulation.

**Bukovinian State Medical Academy**

*Clin. and experim. pathol., 2002. – Vol.1, №1. – P.2–5.*

*Надійшла до редакції 27.08.2002*

---