

основе перфторуглеродов в военной медицине.- Матер. Всеарм. науч. конф.- Санкт-Петербург.- 1997.- С. 9-10. 2. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Ивануцкий Г.Р., др. Применение перфторана в клинической медицине // Анестезиол. и реаниматол.- 1995.-№6.-С.12-17. 3. Руководство по анестезиологии //Под редакцией А.А. Бунятына. М.: Медицина. 1994, С. 646-647. 4. Савинов А.П., Ларин С.И., Хайдуков В.В., др. Центральная гемодинамика при бронхиальном лаваже перфтораном / Современные проблемы анестезиологии и интенсивной терапии у детей раннего возраста.- Волгоград.- 1986.-С. 178-179. 5. Титов І.І. Емульсійна вентиляція легень при експериментальному синдромі гострого легеневого пошкодження. Галицький лікарський вісник.-1999.-№ 3.-С. 114. 6. Degraeuwe P.L., Vos G.D., Blanco C.E. Perfluorochemical liquid ventilation: from the animal laboratory to the intensive care unit. // Int J Artif Organs, 1995.- 18(10).-P. 674-683. 7. Gauder P.G., Overbeck M.C., Koeppel R.A. et al. Distribution of pulmonary blood flow and total lung water during partial liquid ventilation in acute lung injury // Surgery.- 1997.-Vol. 122, 2.- P. 313-323. 8. Hirschl R.B., Tooley R., Parent A. et al. Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome // Crit. Care Med.- 1996.- Vol. 24, 6.- P. 1001-1008.

USEFULL CARDIAC ACTIVITY AND PARTIAL EMULSIVE LUNG VENTILATION BY PERFTORAN IN EXPERIMENTAL SYNDROME OF ACUTE LUNG INJURY

I.I. Titov

Abstract. We studied the state of central haemodynamics and useful cardiac activity in dogs after an acute lung injury (ALI) by oleic acid (0.07 ml/kg intravenously) and by bronchoalveolar lavage. The development of the syndrome of acute pulmonary injury is accompanied by destabilization of all controlled parameters. Artificial lung ventilation promotes a further decrease of the average arterial pressure by 39,7%, the cardiac output - by 23,4% and stroke volume - by 23,2%. After 1 hour of emulsive lung ventilation by Perftoran the controlled indices stabilized. From the 5th through the 10th hour of the experiment the indices of the average arterial pressure, cardiac output, stroke volume were at a subnormal level. All the animals survived. EVZ by Perftoran eliminates arterial hypoxemia, promoting stabilization of systemic hemodynamics and improves cardiac productivity.

Key-words: acute lung lesion, Perftoran, heart.

State Medical Academy (Ivano-Frankivsk)

Надійшла до редакції 05.04.2000 року

УДК 612.822.5 - 06:616.45 - 001

С.С.Ткачук

ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ НА БАЗАЛЬНУ ТА СТРЕС-ІНДУКОВАНУ ЗДАТНІСТЬ НЕЙРОНІВ ДЕЯКИХ СТРУКТУР МОЗКУ ЗВ'ЯЗУВАТИ МІЧЕНИЙ ДОФАМІН

Кафедра нормальної фізіології (зав. – д.м.н. О.Л.Кухарчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Встановлена наявність тривалої модифікації базального та стрес-індукованого зв'язування міченого дофаміну нейронами окремих ядерних утворень гіпоталамуса, перегородки мозку та мигдалика щурів, які перебували під впливом пренатального стресу. Виявлена регіонарна чутливість дофамінергічних механізмів різних структур мозку до дії несприятливих пренатальних чинників.

Ключові слова: пренатальний стрес, іммобілізаційний стрес, ^3H -дофамін, ядра гіпоталамуса, перегородки мозку, мигдалика.

Вступ. Провідне місце у дослідженні проблеми стрес-реактивності займає вивчення її нейрохімічних механізмів, зокрема ролі різних катехоламінів.

Літературні дані щодо реакції дофамінергічних систем мозку на іммобілізаційний стрес однозначні в плані їх зацікавленості, але дещо протирічні відносно спрямованості змін дофаміну (ДА) у різних структурах [1].

Пренатальний стрес порушує стан нейрохімічних механізмів головного мозку в дорослих і старих нащадків матерів, які підлягали стресу, що супроводжується довготривалими змінами вмісту та обігу катехоламінів у багатьох ядрах гіпоталамуса й інших ділянках мозку. У дослідженнях [2,3] виявлено підвищення базального рівня ДА у гіпоталамусі як дорослих, так і старіючих самців-щурів, що зазнали пренатального стресу. Однак регіонарні стрес-індуковані зміни чутливості до медіатора на рівні окремих ядерних утворень гіпоталамуса, перегородки, мигдалика у контрольних та тварин, що зазнали пренатального стресу, залишаються невідомими.

Мета дослідження. Виявити наявність тривалої модифікації центральних дофамінергічних механізмів стрес-реактивності пренатальними стресорними впливами за даними гістоавторадіографії.

Матеріал і методи. Водний розчин Dopamine, 266 GBQ/ммоль з питомою активністю 7,2 Сі/моль в 0,02 моль («Amersham», Англія) вводили інтрацистернально з розрахунку 1 мкг/100г маси тіла перед іммобілізацією [5,9]. Для попередження неспецифічного зв'язування до розчину додавали немічений норадреналін у концентрації, яка у 10 разів перевищувала мічений катехоламін.

Контрольних тварин декапітували через 1 год після введення препаратів, а дослідних - одразу після закінчення одногодинної іммобілізації. Мозок виймали, забирали ділянки, призначені для дослідження, заморожували у рідкому азоті, ліофілізували під вакуумом $0,66 \times 10^{-5}$ - 10^{-6} КПа.

Для світлооптичної радіоавтографії використовували серійні зрізи (товщиною 5 мкм), зроблені у коронарній площині, покривали емульсією типу «М» за допомогою петлі з дроту, експонували у темряві протягом 2 - 3-х тижнів. Подальшу обробку проводили за рекомендаціями [9,11]. Користуючись атласом стереотаксичних координат [14], відбирали по 8 ідентичних коронарних зрізів ядер гіпоталамуса, перегородки мозку та мигдалеподібного комплексу і проводили підрахунок автографів над ядерцем, ядром і цитоплазмою, перераховуючи їх кількість на 100 мкм² [10,15].

Зв'язувальна здатність вивчена у нейронах паравентрикулярного, преоптико-медіального, преоптико-латерального, аркуатного, вентромедіального ядер гіпоталамуса, дорзального, латерального, медіального, прилеглого ядер перегородки, ядра діагональної зв'язки, ядра ложа термінальної смужки, кортикального, медіального, центрального, латерального та базолатерального ядер мигдалика.

Окремо проводили підрахунок числа міток над ядрами, враховуючи концепцію прямої ядерної дії моноамінів [8]

Отримані дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням параметричного t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Іммобілізація інтактних тварин спричинила значне зростання зв'язувальної здатності в усіх досліджених ядрах гіпоталамуса, медіальному та прилеглому ядрах перегородки, ядрі ложа термінальної смужки, центральному ядрі мигдалеподібного комплексу, і зменшення цього показника в базолатеральному ядрі мигдалика. У цілому це відповідає даним [7] відносно глобальної активації ДА-ергічних механізмів мозку під час гострого емоційного стресу. Зростання зв'язування ^3H -ДА, яке мало місце у вивчених структурах, корелює також зі спостереженнями [1] відносно зниження

вмісту ДА в паравентрикулярному, вентромедіальному ядрах гіпоталамуса, медіальному ядрі перегородки, ядрах амігдали, вентральній ділянці покришки, дорсальному ядрі шва після іммобілізації.

Стрес-індукований приріст зв'язувальної здатності нейронів різних структур по відношенню до ^3H -ДА характеризується вираженою кількісною неоднозначністю. На наш погляд це може свідчити про функціональну гетерогенність структур у механізмах розвитку стрес-реакції. Схожі дані отримані іншими авторами за оцінкою темпів приросту метаболітів дофаміну (діоксифенілоцтової та гомованілінової кислот) під час гострого стресу [12,13]. Результати свідчать, що існує регіонарна різниця в ступені зацікавленості ДА-ергічних механізмів окремих структур щодо стрес-реактивності.

Таблиця 1

Вплив іммобілізації на здатність нейронів ядер перегородки інтактних та пренатально стресованих тварин, що зазнали пренатального стресу, зв'язувати ^3H -ДА ($M \pm m$, $n=5$)

Характер впливу	Число міток	Назва ядра					
		дорзальне	латеральне	медіальне	діагональної зв'язки	прилегле	ложа термінальної смужки
Інтактні	на 100 мкм ²	62,5±1,08	43,9±1,06	78,8±0,86	30,8±1,04	142,5±6,59	60,9±1,41
	над ядром	3,08±0,09	2,30±0,06	1,96±0,07	4,08±0,07	2,75±0,07	2,01±0,08
Іммобілізація інтактних	на 100 мкм ²	63,9±2,11	42,7±0,90	140,1±8,10 $p_1 < 0,001$	29,6±0,97	270,8±8,12 $p_1 < 0,001$	74,2±2,30 $p_1 < 0,001$
	над ядром	2,98±0,07	2,33±0,08	5,60±0,14 $p_1 < 0,001$	3,96±0,08	6,10±0,11 $p_1 < 0,001$	1,98±0,07
Пренатально стресовані	на 100 мкм ²	60,9±1,09	45,6±1,02	72,2±1,01 $p_1 < 0,05$	31,2±1,00	83,6±3,49 $p_1 < 0,005$	40,2±1,96 $p_1 < 0,001$
	над ядром	2,93±0,07	2,29±0,06	4,30±0,08 $p_1 < 0,001$	4,15±0,10	5,30±0,16 $p_1 < 0,001$	1,28±0,09 $p_1 < 0,005$
Іммобілізація пренатально стресованих	на 100 мкм ²	59,2±2,10	48,2±0,90 $p_2 < 0,05$	73,1±1,07	32,6±1,10	62,2±2,28 $p_2 < 0,005$	41,1±1,08
	над ядром	2,79±0,12	2,35±0,08	4,52±1,10	4,03±0,06	2,68±0,12 $p_2 < 0,001$	1,39±0,08

Примітки: в даній та наступних таблицях цього розділу p_1 — зміни, вірогідні щодо відповідних показників у інтактних тварин; p_2 — зміни, вірогідні щодо відповідних показників у пренатально стресованих тварин.

За даними [4] через 60 хв після початку гострої іммобілізації самок на 22-й день вагітності у гіпоталамусі плодів мало місце вірогідне зменшення вмісту ДА, що створює передумови для модифікації імпринтингу даного медіатора, яке знайшло підтвердження у порушенні його вмісту в структурах гіпоталамуса дорослих самців, що зазнали пренатального стресу [2,3].

Згідно наших досліджень пренатальний стрес викликає тривалу модифікацію ДА-зв'язувальної активності нейронів медіального, прилеглого ядер перегородки, ядра ложа термінальної смужки, аркуатного ядра гіпоталамуса, центрального та базолатерального ядер мигдалика і стрес-індуковані зміни зв'язування міченого медіатора нейронами латерального і прилеглого ядер пере-

Таблиця 2

Вплив іммобілізації на здатність нейронів гіпоталамуса інтактних та пренатально стресованих тварин, що зазнали пренатального стресу зв'язувати ³H-ДА ($M \pm m$, $n=5$)

Характер впливу	Число міток	Назва ядра				
		паравентрикулярне	преоптико-медіальне	преоптико-латеральне	аркуатне	вентроме-діальне
Інтактні	на 100 мкм ²	119,8±2,18	132,6±2,09	90,8±2,41	134,5±3,10	152,9±5,12
	над ядром	6,25±0,08	5,86±0,14	4,29±0,10	9,75±0,09	4,52±0,09
Іммобілізація інтактних	на 100 мкм ²	182,9±2,09 $p_1 < 0,001$	154,7±1,88 $p_1 < 0,001$	134,9±3,58 $p_1 < 0,001$	210,2±5,42 $p_1 < 0,001$	233,1±6,11 $p_1 < 0,001$
	над ядром	6,39±0,11	6,95±1,2	6,82±0,12 $p_1 < 0,001$	3,67±0,08 $p_1 < 0,001$	7,39±0,11 $p_1 < 0,001$
Пренатально стресовані	на 100 мкм ²	120,3±4,47	134,1±3,11	89,2±2,69	159,2±2,08 $p_1 < 0,005$	154,0±4,35
	над ядром	4,56±0,12	3,26±0,08 $p_1 < 0,001$	2,06±0,10 $p_1 < 0,001$	5,76±0,12 $p_1 < 0,001$	4,55±0,06
Іммобілізація пренатально стресованих	на 100 мкм ²	158,3±4,35 $p_2 < 0,005$	172,6±3,92 $p_2 < 0,001$	142,7±3,12 $p_2 < 0,001$	111,3±4,40 $p_2 < 0,001$	214,7±4,68 $p_2 < 0,001$
	над ядром	5,69±0,10 $p_2 < 0,005$	4,02±0,12 $p_2 < 0,005$	1,96±0,12	5,58±0,14	4,39±0,08

городки, аркуатного ядра гіпоталамуса та базолатерального ядра мигдалика, що можна розглядати як наслідок порушення імпринтингових властивостей дофаміну.

Класична теорія функціонування медіаторів типу моноамінів постулює їх молекулярну дію через утворення вторинних посередників та внутрішньо-клітинних сигнальних каскадів.

Однак дедалі частіше висловлюється думка про існування альтернативного шляху активності моноамінів, який полягає у їх взаємодії з елементами клітинного ядра [8].

Аналіз біологічної ролі прямого ядерного шляху дії моноамінів та білково-пептидних гормонів дозволяє дійти висновку, що ядерний пул мембранних рецепторів бере участь у регуляції клітинної проліферації [6].

За нашими даними ядерне зв'язування ³H-ДА у тварин, що підлягали пренатального стресу, зазнавало різноспрямованих змін, однак значно переважало його зниження, що може свідчити про модифікацію ролі медіатора як індуктора чи регулятора синтезуючої активності геному та відповідні пластичні перебудови у даних структурах. У свою чергу, це може бути однією з причин порушення стрес-реактивності у даній категорії тварин.

Висновки.

1. Пренатальний стрес спричиняє різноспрямовану модифікацію зв'язування міченого дофаміну нейронами деяких ядер перегородки, гіпоталамуса та мигдалика, що свідчить про їх функціональну гетерогенність у механізмах стрес-

Таблиця 3

Вплив іммобілізації на здатність нейронів мигдалеподібного комплексу інтактних та щурів, що зазнали пренатального стресу зв'язувати ^3H -ДА ($M \pm m$, $n=5$)

Характер впливу	Число міток	Назва ядра				
		кортикальне	медіальне	центральне	латеральне	базо-латеральне
Інтактні	на 100 мкм ²	50,8±2,07	43,9±0,90	123,1±2,10	61,3±2,27	195,1±3,09
	над ядром	2,54±0,07	3,06±0,07	5,99±0,10	4,39±0,08	6,29±0,21
Іммобілізація інтактних	на 100 мкм ²	49,2±1,28	45,1±0,97	260,3±4,11 $p_1 < 0,001$	59,2±1,11	73,5±3,00 $p_1 < 0,001$
	над ядром	2,46±0,08	2,96±0,09	9,14±0,09 $p_1 < 0,001$	4,42±0,07	3,08±0,11 $p_1 < 0,001$
Пренатально стресовані	на 100 мкм ²	51,3±1,23	44,2±1,08	152,6±3,48 $p_1 < 0,005$	59,7±1,00	115,2±3,12 $p_1 < 0,001$
	над ядром	2,56±0,08	1,89±0,05 $p_1 < 0,001$	4,46±0,14 $p_1 < 0,005$	2,08±0,06 $p_1 < 0,001$	2,05±0,06 $p_1 < 0,001$
Іммобілізація пренатально стресованих	на 100 мкм ²	52,2±2,11	44,9±1,10	154,1±4,11	60,3±2,06	142,2±3,09 $p_2 < 0,005$
	над ядром	2,60±0,10	2,01±0,07	4,58±0,16	2,21±0,08	1,88±0,05 $p_2 < 0,05$

реактивності та індивідуальну чутливість до дії несприятливих чинників впродовж пренатального періоду онтогенезу.

2. Виражена якісна різниця між стрес-індукованою модифікацією загального та ядерного зв'язування ^3H -дофаміну у тварин, що зазнали пренатального стресу, свідчить про самостійну роль останнього у механізмах порушення стрес-реактивності.

Література. 1. Горбунова А.В., Салиева Р.М., Лобанова Н.Н. и др. Содержание биогенных аминов в мозгу у крыс с разной устойчивостью к эмоциональному стрессу // Физиол.ж. им. Сеченова.- 1995.- Т.81, №5.- С.14-22. 2. Носенко Н.Д. Половой диморфизм моноаминергической системы мозга: эффекты пренатального стресса и неонатальной андрогенизации крыс // Физиол.ж.им. Сеченова.- 1996.- Т. 82, №4.-С.46-53. 3. Резников О.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В., та ін. Морфологічні та функціональні зміни нейроендокринної системи у пренатально стресованих щурів // Бук. мед.вісник. - 1998. - Т.2, №2. - С.47-51. 4. Роде В., Окава Т., Шталь Ф. и др. Изменения нейроэндокринной системы плодов крыс при остром стрессе в конце беременности // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. - Новосибирск: Наука, 1990. - С. 28-40. 5. Сапронова А.Я., Прошлякова Е.В., Угрюмов М.В. Формирование катехоламинергической системы гипоталамуса у крыс. Захват и выделение дофамина // Ж. эволюц. биохимии и физиол. - 1991. - Т. 27, №4.- С.453-458. 6. Смирнова О.В. Новый уровень трансдукции гормонального сигнала: прямой ядерный путь действия белково-пептидных гормонов //Биологическе мембраны.- 1999.- Т.16., №2.-С. 199-211. 7. Судаков К.В. Механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу: преимущества индивидуального подхода // Вест. РАМН.- 1998.- №8. - С. 8-12. 8. Третьяк Т.М., Архипова Л.В. Внутриклеточная активность нейромедиаторов // Успехи соврем. биол. - 1992. - Т.112, вып. 2. - С. 265-270. 9. Угрюмов М.В., Маглевая И.А., Тахси Ж. Радиоавтографическое исследование серотонинергических структур гипоталамуса в перинатальном периоде крысы // Онтогенез.- 1987.- Т.18, №2.- С.192-197. 10. Хотимченко Ю.С. Авторадиографическое исследование влияния катехоламинов на биосинтез РНК и белка в растущих ооцитах морского ежа // Цитология.- 1979.- Т.21, №2.- С. 972-975.

11. Хрущев Н.Г. Функциональная цитохимия рыхлой соединительной ткани.- М.: Наука, 1969.- 216 с. 12. Berman S.B., Zigmond M.J., Hastings T. Modification of dopamine transporter function-effect of reactive oxygen species and dopamine // J.Neurochem.- 1996.- V.96, N2.- P. 593-600. 13. Eaton M.J., Cheung S., Moore K.E., Lookingland K.J. Dopamine receptor-mediated regulation of corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus // Brain Res.- 1996.- V.738, N1.- P. 60-66. 14. Kunig J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem.- Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963.- 162p. 15. Walch R.J., Mangurian L.P., Posner B.I. The distribution of lactogen receptors in the mammalian hypothalamus: an in vitro autoradiographic analysis in the rabbit and rat // Brain Res.- 1990.- V. 530, N1.- P. 1-10.

THE INFLUENCE OF PRENATAL STRESS ON THE STRESS-INDUCED ABILITY OF THE NEURONS OF CERTAIN BRAIN STRUCTURES TO BIND LABELED DOPHAMIN

S.S.Tkachuk

Abstract. We established the presence of a prolonged modification of basal and stress-induced binding of labeled dophamin by the neurons of separate nuclear hypothalamic formations, the brain septum and tonsil of rats which were under the influence of prenatal stress. Regional sensitivity of dophaminergic mechanisms of different structures to the action of unfavourable prenatal factors was revealed.

Key words: prenatal stress, immobilizing stress ³H-dophamin, hypothalamic nuclei, brain septum, tonsil.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 23.05.2000 року
