

*І.Р.Тимофійчук*  
*В.П.Пішак*  
*В.Ф.Мислицький*

Буковинський державний медичний  
університет, Чернівці

## ПОСТІШЕМІЧНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ КАТЕХОЛАМІНЕРГІЧНИХ СИСТЕМ ЛІМБІКО-ГІПОТАЛАМІЧНИХ СТРУКТУР МОЗКУ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ЕМОКСИПІНОМ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

---

**Ключові слова:** ішемія мозку,  
лімбіко-гіпоталамічні структури,  
катехоламіни, емоксипін.

**Резюме.** Досліджено вплив двосторонньої каротидної ішемії на стан катехоламінергічних систем лімбіко-гіпоталамічних структур мозку та можливість корекції змін емоксипіном у щурів різних вікових груп. Встановлено, що наслідки ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку більш виражені в тримісячних щурів, а корегуючий ефект емоксипіну – в одномісячних.

---

### Вступ

До сьогоднішнього дня питання специфічних проявів стрес-реакції, обумовлених ішемією мозку, залишається відкритим. За багатьма ендокринними показниками адаптаційний синдром при ішемії в людей не має специфічних проявів [4]. Однак центральні механізми стрес-реактивності, зі зрозумілих причин, визначити в людини неможливо. Разом із тим, їх знання є досить важливим для проведення патогенетично обґрунтованої корекції патологічних змін.

Одним із універсальних механізмів розвитку стрес-реакції при дії стресорів будь-якого генезу достатньої сили та тривалості є активація катехоламінергічних систем мозку [2], зокрема, гіпоталамуса й лімбічних структур (мигдалеподібного комплексу, перегородки). У цих стрес-специфічних ділянках мозку катехоламіни присутні в особливо високих концентраціях [7, 11]. Крім того, саме ці структури першими реагують на несприятливі впливи продукцією ранніх генів (c-fos, c-jun, c-myc, jun-B, jun-D та ін.), котрі вважаються

маркерами активації нейронів [10, 14]. Однак традиційно дослідження ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку зосереджувалась на структурах нової кори та гіпокампа, а лімбіко-гіпоталамічні утворення залишалися поза увагою.

#### Мета дослідження

Дослідити відстрочену реакцію катехоламінів лімбіко-гіпоталамічних структур мозку на неповну глобальну ішемію мозку в щурів різного віку та встановити можливість її корекції емоксипіном.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У самців білих лабораторних щурів віком один та три міс. моделювали 20-хвилинну двосторонню каротидну ішемію мозку або здійснювали виділення сонних артерій без їх перетиснення. Починаючи з 3-ї хв реперфузійного періоду й надалі щоденно частині щурів вводили емоксипін (внутрішньочеревинно, 5 мг/кг) [12], а контрольним - розчинник у тому ж об'ємі. Після евтаназії на шосту добу експерименту мозок швидко виймали на холоді, занурювали в рідкий азот. Користуючись атласом стереотаксичних координат [15] забирали шматочки мозку, які містили перегородку, преоптичну ділянку, медіобазальний гіпоталамус і мигдалик, проводили їх ліофільне висушування під вакуумом  $0,66 \times 10^{-5} - 10^{-6}$  кПа. Інтенсивність флуоресценції катехоламінів вимірювали за допомогою люмінесцентного мікроскопу МЛ-4 з мікрофотометричною насадкою ФМЭЛ – 1А й виражали в умовних одиницях [1, 13]. У кожному препараті проводили 50 замірювань досліджуваних структур і таку ж кількість замірювань фону.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за t-критерієм Стьюдента.

#### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняльний аналіз конститутивної інтенсивності флуоресценції катехоламінів у мозку щурів представлених вікових груп свідчить, що в усіх досліджених структурах даний показник значно вищий у тварин старшого віку (табл. 1-3), що узгоджується з даними літератури [3, 5, 6].

Ішемія спричинила суттєве зниження інтенсивності флуоресценції катехоламінів майже у всіх досліджених структурах тварин обох вікових груп. Виняток становили преоптико-латеральне та вентромедіальне ядра гіпоталамуса й кортико-медіальний та базолатеральний відділи мигдалика одномісячних щурів, де вірогідних відмінностей не виявлено.

Терапевтичне введення емоксипіну значною мірою зменшувало постішемичні зміни інтенсивності флуоресценції моноамінів у досліджених структурах мозку тварин обох вікових груп, а в деяких випадках навіть запобігало їх виникненню (табл. 1-3). Особливо виражений корегуючий ефект емоксипіну спостерігався в одномісячних тварин - у чотирьох із шести ядер перегородки та у всіх ядрах мигдалика тварин даної вікової групи препарат повністю нормалізував вміст катехоламінів. Із подібними віковими та структурними особливостями впливу емоксипіну ми зустрілися при дослідженні його ефектів на процеси вільнорадикального окиснення [8, 9] та фібрино- й протеолітичну активність. На нашу думку, це вказує на залежність ефектів препарату від багатьох чинників (стану обміну речовин, зрілості нейрогуморальної регуляції тощо).

Таблиця 1

Вплив емоксипіну на інтенсивність флуоресценції катехоламінів в ядрах перегородки

Серія	Назва ядра					
	дорзальне	Латеральне	медіальне	прилегле	ложа термінальної смужки	діагональної зв'язки
один місяць						
Інтактні	62,4±6,79	76,8±6,18	35,8±2,23	57,5±3,01	49,3±5,43	56,9±2,75
Ішемія	38,3±3,12*	43,2±3,78*	20,8±2,45*	40,7±2,52*	29,0±5,55*	42,7±3,14*
Корекція	52,5±3,95*	60,7±2,77*	37,9±2,68	51,5±3,39	50,8±3,54	56,4±4,35
три місяці						
Інтактні	84,9±5,28	97,4±3,73	60,8±5,33	79,1±2,40	68,8±2,59	78,7±2,58
Ішемія	50,4±2,79*	51,9±3,15*	29,7±2,27*	48,6±2,53*	38,5±1,69*	46,0±3,85*
Корекція	60,3±3,04*	71,9±2,72*	53,6±3,19	60,3±2,86*	59,8±4,98	67,1±3,21*

Таблиця 2

## Вплив емоксипіну на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у ядрах гіпоталамуса

Серія	Назва ядра				
	паравентрикулярне	преоптико-медіальне	преоптико-латеральне	аркуатне	вентро-медіальне
	один місяць				
Інтактні	276±7,04	276±5,51	180±7,27	236±10,5	175±4,13
Ішемія	223±7,39*	219±8,75*	186±5,51	197±4,57*	181±6,30
Корекція	254±5,30*	246±3,90*	195±6,88	212±3,80*	197±6,88*
три місяці					
Інтактні	325±8,47	316±13,3	227±8,13	265±14,23	208±5,16
Ішемія	249±4,92*	240±5,55*	187±5,41*	210±7,48*	177±6,72*
Корекція	273±4,25*	250±6,15*	206±6,41*	217±4,90*	202±6,93

Таблиця 3

## Вплив емоксипіну на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у ядрах мигдалика

Серія	Назва ядра			
	кортикотомедіальне	центральне	базолатеральне	кінцева смужка
один місяць				
Інтактні	34,5±4,48	120±3,67	73,2±4,45	124±4,01
Ішемія	25,8±3,04	97,4±4,07*	61,7±4,58*	85,2±6,16*
Корекція	38,3±3,41	118±3,98	76,9±3,39	113±7,79
три місяці				
Інтактні	58,9±2,72	147±7,78	84,4±6,04	149,1±5,62
Ішемія	26,1±1,51*	98,2±2,54*	65,6±4,72*	79,2±2,39*
Корекція	44,1±3,12*	126±5,21*	91,3±3,11	131±8,24*

**Висновки**

1. Двостороння каротидна ішемія мозку викликає зниження інтенсивності флуоресценції катехоламінів в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку одно- та тримісячних щурів, однак у тварин старшої вікової групи ефекти цього втручання більш виражені.

2. Терапевтичне введення емоксипіну зменшує вплив ішемії на стан катехоламініргічних систем досліджених структур мозку. Більш виражений корегуючий ефект препарату має місце в одномісячних тварин.

**Перспективи подальших досліджень**

Отримані дані свідчать про необхідність вивчення вікових особливостей патогенезу ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку та принципів їх корекції.

**Література.** 1. Буданцев А.Ю., Жариков С.И., Барилко Ш.И. и др. Микроспектрофлуориметр с выводом информации на перфоратор // Цитология. — 1978. — №4. — С.476-479. 2. Горбунова А.В. Биогенные амины в

центральной нервной системе у крыс Август и Вистар в условиях экспериментального эмоционального стресса // Нейрохимия. — 1998. — Т.15, №3. — С. 293-302. 3. Гуньков С.В. Биогенные моноамины и рецепция половых стероидов в преоптико-гипоталамической области в постнатальном онтогенезе крыс в норме и при нарушении половой дифференциации: Автореф. дис. ... к. мед. наук: 14.00.23. — Л., 1991. — 22с. 4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328с. 5. Мыслицкий В.Ф. Половая дифференциация некоторых структур лимбической системы головного мозга крыс в онтогенезе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.13. — М., 1990. — 32 с. 6. Мыслицкий В.Ф. Роль моноаминергической системы в передаче влияния андрогенов на нейроны отдельных лимбических структур головного мозга крыс // Архив анат., гистол. и эмбриол. — 1989. — Т.46, №5. — С.23-25. 7. Судаков К.В. Механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу: преимущества индивидуального подхода // Вест. РАМН. — 1998. — №8. — С. 8-12. 8. Тимофійчук І.Р. Патогенетичне обґрунтування вікових аспектів ефективності емоксипіну при неповній глобальній ішемії мозку // Таврический медицинский вестник. — 2004. — Т.7, №4. — С.120-123. 9. Тимофійчук І.Р. Вікові особливості впливу емоксипіну на постішемні зміни фібрино- та протеолітичної активності в структурах проміжного мозку щурів // Бук. мед. вісник. — 2004. — Т.8, № 3-4. — С. 280-284. 10. Умрюхин П.Е. Ранние гены в церебральных механизмах эмоционального стресса // Успехи физиол. наук. — 2000. — Т.31, №1. — С. 54-70. 11. Черниговская Е.В., Бажанова Е.Д., Тибо Ж., Данилова О.А. Участие моноаминергиче-

ских клеток гипоталамуса в регуляции стрессорной реакции организма при старении // *Ж. эволюц. биохимии и физиол.* - 1999. - Т.35, №1. - С. 48-52. 12. *Юшкова В.В., Степанюк Г.И., Пентюк О.О.* Порівняльна оцінка впливу похідних 1,4-нафтохінону та емоксипіну на гемодинаміку та енергетичний метаболізм мозку кішок // *Ліки.* - 1998. - № 4. - С. 43-46. 13. *Falck B., Owman C.* A detailed description of the fluorescence method for the cellular localization of biogenic monoamine // *Acta Univ. Lundensis.* - 1965. - S.II. - P. 7-49. 14. *Pacak K., Palkovits M., Kopin I.J., Golstein D.S.* Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity - in vivo microdialysis studies // *Front. Neuroendocrinol.* - 1995. - V.16, N2. - P. 89-150. 15. *Sherwood N.M., Timiras P.S.* A stereotaxis atlas of the developing rat brain. - Berkely - Los Angeles - London: University of California Press, 1970. - 208 p.

**ПОСТИШЕМИЧЕСКАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ  
КАТЕХОЛАМИН-ЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ  
ЛИМБИКО-ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ СТРУКТУР  
МОЗГА И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ЭМОКСИПИНОМ У  
КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА**

*И.Р. Тимофийчук, В.П. Пишак, В.Ф. Мыслицкий*

**Резюме.** Исследовано влияние двусторонней каротидной ишемии на состояние катехоламинергических систем лимбико-гипоталамических структур мозга и

возможность коррекции изменений эмоксипином у крыс различных возрастных групп. Установлено, что последствия ишемически-реперфузионного повреждения мозга более выражены у трехмесячных крыс, а коррегирующий эффект эмоксипина – у одномесячных.

**Ключевые слова:** ишемия мозга, лимбико-гипоталамические структуры, катехоламины, эмоксипин.

**POSTISCHEMIC REORGANIZATION OF THE  
CATECHOLAMINERGIC SYSTEMS OF LIMBIC-  
HYPOTHALAMIC STRUCTURES IN THE BRAIN AND  
ITS CORRECTION WITH EMOXIPIN IN RATS OF  
DIFFERENT YEAR CLASSES**

*I.R. Timofichuk, V.P. Pishak, V.F. Myslytskyi*

**Abstract.** The authors have studied the influence of bilateral carotid ischemia on the state of the catecholaminergic systems of the limbic-hypothalamic structures in the brain and a possibility of correcting changes with emoxipin in rats of different year classes. It has been established that the consequences of ischemic-reperfusing damage of the brain are more marked in three month old rats and the correcting effect of emoxipin - in one month old animals.

**Key words:** brain ischemia, limbic-hypothalamic structures, catecholamines, emoxipin.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2005. - Vol. 4, №2. - P. 96-99.

*Надійшла до редакції 15.05.2005*