

# THE PECULIARITIES REACTING OF THE $\beta$ -ENDORPHINERGIC BRAIN SYSTEM TO THE THYMIC PEPTIDES IN RATS WITH THE PRENATAL STRESS SYNDROME

*A. V. Tkachuk*

**Abstract.** The content of radioimmune  $\beta$ -endorphin in the brain limbic-hypothalamic structures of control and prenatally stressed rats was investigated upon the administration of T-activinum. It was established that prenatal stress modified the brain  $\beta$ -endorphinergic reaction to the thymic peptides.

**Key words:** limbic-hypothalamic structures,  $\beta$ -endorphin, prenatal stress, T-activinum.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Надійшла до редакції 2.04.2003 року*

УДК 616.8-092:616.43/.45-001.1/3:599.323.4

*С.С.Ткачук, В.П.Пішак, В.Ф.Мислицький, Л.О.Філіпова*

## ОСОБЛИВОСТІ КОНСТИТУТИВНИХ ТА СТРЕС-ІНДУКОВАНИХ НЕЙРОПЕПТИДНИХ МЕХАНІЗМІВ У ЩУРІВ З ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕС-СИНДРОМОМ

Кафедра нормальної фізіології (зав. - проф. П.І.Ходоровський),  
кафедра медичної біології та генетики (зав. - акад. В.П.Пішак),  
кафедра патологічної фізіології (зав. - проф. В.Ф.Мислицький)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** У роботі проаналізовано особливості конститутивних та індукованих іммобілізацією нейролептичних механізмів у самців з пренатальним стрес-синдромом. Встановлено, що індукційні модифікації стрес-реактивності, які виникають внаслідок пренатального стресу, більш виражені, ніж конститутивні.

**Ключові слова:** пренатальний стрес, іммобілізаційний стрес, нейропептиди, стрес-реактивність.

**Вступ.** Відомо, що стресорні впливи різноманітного генезу, за умов дії на організм самки впродовж останньої третини вагітності, викликають у нащадків порушення нейроендокринних механізмів статевої диференціації мозку та стрес-реактивності [2,4,5], які дістали назву пренатального стрес-синдрому. Упродовж останніх років дана патологія набуває все більшої значимості, що пояснюється зростанням кількості та інтенсивності стресогенних чинників у сучасному суспільстві. Незважаючи на чисельні дослідження, проблема пренатального стресу залишається далекою від остаточного вирішення. Одна з причин цього полягає в тому, що багато розладів є прихованими й проявляються лише за екстремальних умов.

**Мета роботи.** Провести порівняльний аналіз стану нейропептидних показників стрес-реактивності в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку пренатально стресованих самців щурів за умов функціонального спокою та після іммобілізації.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконано на самцях білих щурів віком 3 міс, народжених самками, яких з 15-ї по 21-шу доби вагітності щоденно іммобілізували протягом однієї години. Контрольні групи представлені самцями того ж віку, отриманими від інтактних самок. Функціональні резерви адаптивних систем у тварин обох груп вивчали після одногодінного жорсткого іммобілізаційного стресу. Визначали конститутивний та стрес-індукований вміст імунореактивного  $\beta$ -ендорфіну (пмоль/г тканини),  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду ( $\alpha$ -ПНП) (фмоль/г тканини) у перегородці мозку (ПМ), преоптичній ділянці (ПОД), медіобазальному гіпоталамусі (МБГ) та мигдалеподібному комплексі (МК). Структури забирали за методом [9], згідно з атласом стереотаксичних координат [8]. Визначення  $\alpha$ -ПНП виконували наборами фірми "Amersham" (Англія), а  $\beta$ -ендорфіну - наборами фірми "Inc Star" (США) згідно з інструкціями, які додавалися до наборів.

Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У межах досліджених структур контрольних тварин найвищим конститутивний уміст  $\beta$ -ендорфіну був у ПОД та МБГ, майже вдвічі нижчим - у ПМ, а в ядрах МК – найменшим (табл.1).

**Таблиця 1**

**Вплив пренатального стресу на конститутивні та стрес-індуковані рівні  $\beta$ -ендорфіну в окремих ділянках мозку ( $M \pm m, n=5$ )**

Характер впливу	Вміст $\beta$ -ендорфіну (пмоль/г тканини)			
	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Інтактні	2,49 $\pm$ 0,14	4,77 $\pm$ 0,26	4,78 $\pm$ 0,26	1,64 $\pm$ 0,19
Імобілізація інтактних	2,54 $\pm$ 0,10	5,59 $\pm$ 0,17*	5,87 $\pm$ 0,33*	2,08 $\pm$ 0,10*
Пренатально стресовані	3,70 $\pm$ 0,20*	3,58 $\pm$ 0,23*	7,71 $\pm$ 0,24*	1,52 $\pm$ 0,10
Імобілізація пренатально стресованих	3,53 $\pm$ 0,26	5,06 $\pm$ 0,20**	8,19 $\pm$ 0,23	1,47 $\pm$ 0,10

**Примітки:** тут і в наступній таблиці: вірогідність змін, стосовно показників у: \* — інтактних тварин; \*\* — пренатально стресованих тварин ( $p < 0,05$ ).

У тварин із пренатальним стрес-синдромом конститутивний вміст опіюду в ПМ та МБГ на 49% та 61% відповідно перевищував, а в ПОД на 25% був нижчим, ніж в інтактних тварин. Реакції з боку ядер МК не спостерігалося.

Імобілізація контрольних самців призвела до зростання вмісту  $\beta$ -ендорфіну в ПОД, МБГ та МК на 17%, 23% та 27% відповідно. У ПМ стрес-індуковані коливання вмісту опіюду були відсутні.

Стрес-індуковані зміни вмісту  $\beta$ -ендорфіну в пренатально стресованих самців мали місце лише в ПОД і полягали в зростанні його рівня на 41%, що було нижчим від аналогічного показника в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать, що конститутивний вміст  $\beta$ -ендорфіну в пренатально стресованих тварин зазнає переважно кількісних модифікацій, у той час, як індукційні зміни носять переважно якісний характер.

Аналіз розподілу  $\alpha$ -ПНП у досліджених структурах мозку інтактних самців показав його однорідність (табл.2), а імобілізація спричинила зростання вмісту пептиду в 1,25, 1,23, 1,29, 1,24 рази в ПМ, ПД, МБГ, МК відповідно, що свідчить про участь цих структур у реакції на дію стресора.

Пренатальний стрес спричинив зменшення конститутивних рівнів  $\alpha$ -ПНП у ПМ, ПД, МК відповідно в 2,8, 1,2, 1,47 рази. У МБГ вміст пептиду не зазнавав змін. Імобілізація тварин, які зазнали материнського стресу, не вплинула на вміст  $\alpha$ -ПНП у жодній із досліджених структур.

Таким чином, як і у випадку з  $\beta$ -ендорфіном, пренатальний стрес більшою мірою модифікує характер індукційних механізмів участі  $\alpha$ -ПНП у стрес-реак-

**Таблиця 2**

**Вплив пренатального стресу на конститутивні та стрес-індуковані рівні  $\alpha$ -ПНП в окремих ділянках мозку ( $M \pm m, n=8$ )**

Характер впливу	Вміст $\alpha$ -ПНП (фмоль/г тканини)			
	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Інтактні	1752,7 $\pm$ 80,1	1608,8 $\pm$ 80,1	1488,8 $\pm$ 136,3	1528,6 $\pm$ 128,8
Імобілізація інтактних	2189,6 $\pm$ 72,1*	1986,2 $\pm$ 6,24*	1929,2 $\pm$ 59,8*	1889,7 $\pm$ 108,2*
Пренатально стресовані	625,6 $\pm$ 26,4*	1328,8 $\pm$ 79,68*	1474,4 $\pm$ 72,8	1040,0 $\pm$ 92,5*
Імобілізація пренатально стресованих	729,8 $\pm$ 69,1	1431,7 $\pm$ 91,8	1392,6 $\pm$ 81,3	1128,4 $\pm$ 78,2

ції. Отже, між порушеннями конститутивних та індукційних рівнів досліджених нейропептидів відсутня пряма залежність. Це свідчить про можливість відмінності механізмів їх регуляції за умов різного стану організму.

Літературні дані свідчать, що метаболізм активних регуляторних пептидів визначається обширним спектром впливів, які змінюють гомеостаз на будь-якому рівні – клітинному (транскрипція, трансляція та посттрансляційний процесинг), тканинному (секреція й інактивація нейропептидів), а також на рівні організму в цілому [3]. Саме ці морфогенетичні та біохімічні особливості біогенезу й визначають рівень активних регуляторних пептидів в організмі. При цьому, безперечно, важлива регуляторна роль у метаболізмі нейропептидів належить протеолітичним ферментам, які необхідні для їх утворення та інактивації.

Пригнічення та активація ферментів процесингу й деградації пептидів субстратами і продуктами протеолізу має важливе біологічне значення, яке полягає в регуляції рівня нейропептидів при патологічних станах організму, у тому числі, при стрес-реакції. Така ендогенна саморегуляція необхідна для захисту організму від можливого виснаження в результаті гіперфункції стресорних агентів - гормонів, катехоламінів та ін. [1].

Позаяк за встановленими раніше даними [6,7], у пренатально стресованих тварин має місце редукована глюкокортикоїдна та тиреоїдна реакція на стрес, цілком імовірно, що обмежений характер індукційної реакції на стрес нейропептидів відображає загальну тенденцію до зниження стрес-реактивності, яка виникає під впливом дії несприятливих чинників на організм плода.

#### Висновки.

1. Пренатальний стрес модифікує конститутивні та індукційні механізми участі  $\beta$ -ендорфіну та  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду в стрес-реакції.

2. Індукційні зміни стрес-реактивності, які виникають під впливом пренатального стресу, більш виражені, ніж конститутивні.

Подальші дослідження патогенезу порушень нейропептидних механізмів, які мають місце у тварин із пренатальним стрес-синдромом, є перспективними в плані створення засобів запобігання та корекції даної патології.

**Література.** 1. Лишманов Ю.Б., Конодратьев Б.Ю. Взаимодействие опиоидной и симпатoadреналовой систем при ишемическом повреждении сердца // Физиол. ж. им. Сеченова.— 1995.— Т.81, №5.— С. 77-85. 2. Носенко Н.Д. Тривалі зміни стрес-реактивності катехоламінової системи гіпоталамуса і кори надширкових залоз у пренатально стресованих самок щурів // Ендокринологія.— 1997.— Т.2, №1.— С. 114-119. 3. Панченко Л.Ф., Митюшина Н.В., Фирстова Н.В., Геншин М.Т. Метаболізм енкефалінів при різних функціональних і патологічних стосованніях організму // Вопр. мед. химии.— 1999.— Т.45, вып. 4.— С. 277-288. 4. Резніков О.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. та ін. Патологічні механізми порушень регуляції репродукції та адаптації внаслідок пренатального стресу // Ендокринологія.— 1996.— Т.1, №1.— С. 14-24. 5. Ткачук С.С. Вплив пренатального стресу на окремі показники гормонально-медіаторного імпринтингу // Бук. мед. вісник.— 1998.— Т.2, №1.— С. 145-150. 6. Ткачук С.С. Деякі ендокринні кореляції антистресорної дії мелатоніну в інтактних та пренатально стресованих самців щурів // Бук. мед. вісник.— 1998.— Т.2, №3-4.— С. 149-153. 7. Ткачук С.С., Пішак В.П., Мислицький В.Ф. Вплив пренатального стресу на серотонін- та ГАМК-ергічну регуляцію рівня тироксину у плазмі крові // Бук. мед. вісник.— 2000.— Т.4, № 2-3.— С.140-144. 8. König 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. 9. Palkovits M. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat // Brain. Res.— 1973.— V.59, N1.— P. 449-450.

## THE PECULIARITIES OF CONSTITUTIVE AND STRESS-INDUCED NEUROPEPTIDE MECHANISMS IN RATS WITH PRENATAL STRESS SYNDROME

S.S. Tkachuk, V.P. Pishak, V.F. Myslytskiy, L. O. Filipova

**Abstract.** The peculiarities of the constitutive and inducible neuropeptide mechanisms in male rats with the prenatal stress-syndrome have been analysed. It has been established that inducible modifications of stress-reactivity, that arise as a result of prenatal stress, are more marked than the constitutive ones.

**Key words:** prenatal stress, immobilized stress, neuropeptides, stress-reactivity.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 2.04.2003 року