



СТРУКТУРНО-НЕЙРОХІМІЧНА ДЕЗІНТЕГРАЦІЯ МЕХАНІЗМІВ СТРЕС-РЕАКТИВНОСТІ У САМЦІВ З СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

С.С. Ткачук, В.П. Пішак, В.Ф. Мислицький, О.В. Ткачук

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Спостереження, виконані на людях та тваринах, свідчать, що стрес впродовж вагітності може здійснювати довготривалий вплив на стрес-реактивність нащадків. Існуючі дослідження патогенезу даних порушень стосуються, головним чином, діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ГГНС), хоча структурні та нейрохімічні механізми регуляції стрес-реактивності значно масштабніші [3, 7].

Мета роботи – дослідити роль окремих структур мозку у формуванні синдрому пренатального стресу та деякі нейрохімічні механізми порушення стрес-реактивності у щурів з синдромом пренатального стресу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пренатальний стрес моделювали одноденною іммобілізацією самок на спині з 15-го по 21-й дні вагітності [4]. Досліджувані показники у інтактних та пренатально стресованих тварин по досягненню ними 3-місячного віку вивчали після гострої іммобілізації [4]. Під легким ефірним наркозом виконували декапітацію, мозок швидко виймали на холоді й одразу занурювали в рідкий азот. Робили кріостатні зрізи, виділяли перегородку мозку (ПМ), преоптичну ділянку (ПОД), медіобазальний гіпоталамус (МБГ) та мигдалеподібний комплекс (МК), зв'язуючись з атласом стереотаксичних координат [13].

Радіоімунне визначення передсердного натрійуретичного пептиду (α -ПНП) проводили наборами фірми "Amersham" (Англія), β -ендорфіну – наборами фірми "Inc Star" (США). Вміст серотоніну (СТ) визначали імуноферментним методом за допомогою набору "Serotonine" ("Immunotech", Франція).

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Між глюкокортикоїдною функцією наднирників та СТ-ергічною системою мозку існує зворотний зв'язок, у якому СТ відіграє роль стимулятора функції ГГНС [9]. Показана також здатність ембріональних серотонінових

рецепторів реагувати на стрес та можливість авторегуляції розвитку СТ-ергічної системи на ранніх етапах ембріогенезу [6], що робить її вразливою до пренатальної дії несприятливих чинників.

За нашими показниками іммобілізаційний стрес знижує вміст СТ в усіх структурах мозку інтактних та у ПМ, ПОД, МБГ пренатально стресованих тварин, однак слід відмітити, що у останніх зниження було менш вираженим (табл. 1). Це свідчить, що найбільш чутливою до дії пренатальних чинників виявилася СТ-ергічна система МК.

Вплив опіоїдів на перебіг стрес-реакції визначається їх здатністю лімітувати активацію ГГНС та адренергічної системи мозку [14].

β -ендорфінімунореактивні клітини в мозку плодів та їх реакція на стресування матерів вперше виявляються на початку останнього триместру вагітності [2], тому у дорослих нащадків, які зазнавали дії пренатального стресу, логічно очікувати порушень програмування функціональної відповіді з боку β -ендорфінів мозку на дію аналогічного подразника [5].

У контрольних самців іммобілізація спричинила зростання вмісту β -ендорфіну в ПОД, МБГ та МК. Пренатальний стрес зумовив приріст конститутивного вмісту β -ендорфіну в ПМ та МБГ і зменшення в ПОД, що свідчить про його різноспрямований вплив на різні структури. Стрес-індуковані зміни вмісту β -ендорфіну у пренатально стресованих самців мали місце лише в ПОД (табл. 2).

Передсердний натрійуретичний пептид відносять до системи обмеження стрес-реакції на основі його гальмівного впливу на всі ланки ГГНС та симпатoadреналової систем [1, 10]. Експресія генів сімейства натрійуретичних пептидів починається на ранніх етапах пренатального онтогенезу і при дії несприятливих чинників на організм вагітної самки в плазмі крові плодів має місце зростання рівня ПНП [11], що дозволяє очікувати імпринтингових порушень у даній системі.

Таблиця 1

Вплив іммобілізаційного стресу на вміст серотоніну в структурах мозку контрольних та пренатально стресованих щурів ($M \pm m$; $n=6$)

Характер впливу	Вміст серотоніну (нмоль на г тканини)			
	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Контрольні	4,56 \pm 0,43	5,77 \pm 0,92	17,20 \pm 1,19	10,67 \pm 0,66
Іммобілізація контрольних	1,99 \pm 0,19 $p_1 < 0,001$	2,88 \pm 0,90 $p_1 < 0,05$	11,29 \pm 0,47 $p_1 < 0,001$	8,45 \pm 0,34 $p_1 < 0,01$
Пренатальний стрес	4,43 \pm 0,30	7,15 \pm 0,46	19,30 \pm 1,25	7,04 \pm 0,41 $p_1 < 0,001$
Іммобілізація пренатально стресованих	3,52 \pm 0,23 $p_2 < 0,05$	5,37 \pm 0,48 $p_2 < 0,025$	16,20 \pm 0,89 $p_2 < 0,05$	7,25 \pm 0,21

p_1, p_2 - зміни, вірогідні щодо показників у контрольних та пренатально стресованих тварин відповідно

Таблиця 2

Вплив пренатального стресу на рівень β-ендорфіну в окремих ділянках мозку (M±m, n=5)

Характер впливу	Вміст β-ендорфіну (пмоль/г тканини)			
	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Інтактні	2,49±0,14	4,77±0,265	4,78±0,264	1,64±0,19
Імобілізація інтактних	2,54±0,10	5,59±0,17 p ₁ <0,025	5,87±0,33 p ₁ <0,025	2,08±0,10 p ₁ <0,05
Пренатально стресовані	3,70±0,20 p ₁ <0,005	3,58±0,23 p ₁ <0,01	7,71±0,24 p ₁ <0,005	1,52±0,10
Імобілізація пренатально стресованих	3,53±0,26	5,06±0,20 p ₂ <0,005	8,19±0,23	1,47±0,10

p₁, p₂ - вірогідність змін стосовно показників у інтактних та пренатально стресованих тварин, відповідно

Таблиця 3

Вплив іммобілізаційного стресу на рівні α-ПНП у структурах мозку інтактних та пренатально стресованих самців (M±m, n=8)

Характер впливу	Вміст α-ПНП (фмоль/г тканини)			
	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Інтактні	1752,7±80,1	1608,8±80,1	1488,8±136,3	1528,6±128,8
Імобілізація інтактних	2189,6±72,1 p ₁ <0,005	1986,2±6,24 p ₁ <0,005	1929,2±59,8 p ₁ <0,01	1889,7±108,2 p ₁ <0,05
Пренатальний стрес	625,6±26,4 p ₁ <0,001	1328,8±79,68 p ₁ <0,025	1474,4±72,8	1040,0±92,5 p ₁ <0,01
Імобілізація пренатально стресованих	729,8±69,1	1431,7±91,8	1392,6±81,3	1128,4±78,2

p₁ - вірогідність змін у порівнянні з інтактними тваринами. У решті випадків зміни невірогідні.

Згідно нашим даним, іммобілізація контрольних самців спричинила зростання рівнів α-ПНП в усіх структурах (табл.3).

За існуючими дослідженнями, петля зворотного зв'язку в ЦНС, яка контролює секрецію ПНП глюкокортикоїдами, замикається на рівні гіпоталамуса [8]. Однак отримані нами дані свідчать про існування декількох контурів зворотного зв'язку між глюкокортикоїдами та ПНП.

У пренатально стресованих тварин спостерігалось зменшення конститутивних рівнів α-ПНП у всіх структурах, за винятком МБГ. Найбільш виражене зменшення α-ПНП мало місце в ПМ та МК. Вміст α-ПНП в усіх структурах мозку пренатально стресованих самців не реагував на іммобілізацію. Це свідчить про порушення у них зворотного зв'язку в системі α-ПНП – глюкокортикоїди на рівні всіх досліджуваних структур.

ВИСНОВКИ

1. Пренатальний стрес призводить до розвитку структурно-нейрохімічної дезінтеграції в системі регуляції стрес-реактивності.

2. Вплив пренатального стресу відрізняється вираженою структурною дискретністю, що може бути зумовлено різницею в настанні періоду найбільшої чутливості структур до дії стероїдних гормонів та їх метаболітів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вундер П.А., Хохлова О.Н., Андронов Е.В. Значение натрийуретического гормона сердечного и мозгового происхождения в гормональной регуляции // Успехи соврем. биол.- 1997.- Т.117, вып. 1.- С. 68-82.
2. Дёрнер Г., Гетц Ф., Роде В. Значение гормонзависимого развития мозга для онтогенеза животных и людей / / Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. - Новосибирск: Наука, Сиб.отд., 1990. - С. 67-77.
3. Писарев В.Б., Туманов В.П., Ерофеев А.Ю., Потанин М.Б. Роль различных иерархических структур головного мозга при психоэмоциональном перенапряжении // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1996. - Т.121, №5. - С.578-582.
4. 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.
5. 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.
6. 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 // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1996. - Т.122, №8. - С.167-169
7. Умрюхин П.Е. Ранние гены в церебральных механизмах эмоционального стресса // Успехи физиол. наук.- 2000.- Т.31, №1.- С.54-70.
 8. Bevilacqua M., Norbiato G., Righini V. et al. Atrial-natriuretic-peptide in multiple system atrophy // Amer. J. Physiol. - 1996. - V.40, N4- P.1047-1053.
 9. Burnet P.W.J., Mefford I.N., Smith C.C. et al. Hippocampal 5-HT1A receptor-binding site densities, 5-HT1A receptor messenger-ribonucleic-acid abundance and serotonin levels parallel the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats // Behav.Brain Res.- 1995- V.73, N1-2.- P.365-368.
 10. Jezova D., Guillauma E., Jurankova P. et al. Studies on the physiological role of ANF in ACTH regulation // Endocrinol.Regulat.- 1994.- V.28, N4.- P.163-169.
 11. Hargrave B., Castle M.C. Intrauterine exposure to cocaine increased plasma ANP (atrial-natriuretic-peptide) but did not alter hypoxantine concentrations in the sheep fetus // Life Sci.- 1995.- V.56, N.20.- P.1689-1697.
 12. Kerchner M., Malsbury S.W., Ward O.B., Ward I.L. Sexually dimorphic areas in the rat medial amygdala - resistance to the demasculinizing effect of prenatal stress // Brain. Res.- 1995.- V.672, N1-2.- P. 251-260.
 13. Konig J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem.- Baltimora: The Williams and Wilkins Company, 1963.- 162p.
 14. Travagli R.A., Wessendorf M., Williams J.T. Dendritic arbor of locus coeruleus neurons contributes to opioid inhibition// J.Neurophysiol.- 1996.- V.75, N5.-P. 2029-2035.

**STRUCTURAL - NUEROCHEMICAL
DISINTEGRATION OF THE STRESS-REACTIVITY
MECHANISMS IN THE RATS WITH THE SYNDROM
OF PRENATAL STRESS**

**S.S. Tkachuk, V.P. Pishak, V.F. Myslitsky,
A.V. Tkachuk**

Bucovinian state medical academy, Chernivtsi