

УДК 577.15+577.112]:577.121.7

С.С.Ткачук,

О.В.Ткачук,

\*Л.Д.Олійник,

В.Ф.Мислицький

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці  
 \*Комунальна медична установа "Клінічний пологовий будинок №2", м. Чернівці

## СТАТЕВИЙ ДИМОРФІЗМ ІНТЕНСИВНОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У СТРУКТУРАХ ПРОМІЖНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

**Ключові слова:** пренатальний стрес, статевий диморфізм, лімбіко-гіпоталамічні структури, ліпопероксидація, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантні ферменти.

**Резюме.** Досліджено показники ліпопероксидації, окисної модифікації білків та антиоксидантного захисту в структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу щурів із пренатальним стрес-синдромом. Отримані результати свідчать, що модифікуючий вплив пренатального стресу на стан проокисно-антиоксидантних взаємовідносин характеризується вираженими статевими відмінностями.

### Вступ

Одним із провідних механізмів стресорного ушкодження клітин є вільнорадикальний, суть якого полягає в надмірній активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків [1, 2]. Кінцеві ефекти стресорів суттєво залежать від активності систем знешкодження вільних радикалів, провідною з яких визнана антиоксидантна.

Важлива роль статевих гормонів у визначенні наслідків патогенних впливів зумовлена їх антиоксидантними властивостями, більш суттєвими в естрогенів [2, 8, 9]. Становлення статевих відмінностей реакції на стрес відбувається в період статевої диференціації мозку [3, 4, 11]. Вплив різноманітних імпринтингових чинників у цей час призводить до порушення статевого диморфізму нейроендокринних механізмів. Зокрема, стрес материнського організму під час вагітності порушує процес формування стрес-реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи у самців нащадків, майже не впливаючи на її активність у самок [11]. Враховуючи достатній для активації ліпопероксидації ступінь зрілості регуляторних систем плода [5, 7], можна думати, що більш активна мобілізація під час стресу антиоксидантної системи в самок порівняно з самцями, притаманна дорослим тваринам [1,2,3], може проявлятися вже під час останнього триместру вагітності й зазнавати з цієї причини імпринтингових змін.

### Мета дослідження

Вивчити статеві особливості функціонального  
 © С.С.Ткачук, О.В.Ткачук, Л.Д.Олійник, В.Ф.Мислицький, 2016

стану проокисно-антиоксидантної системи в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку дорослих щурів із синдромом пренатального стресу.

### Матеріал і методи

Дослідження проведено на самцях та самках білих щурів віком три міс., матері яких протягом останнього триместру вагітності щоденно зазнавали одногодинного жорсткого іммобілізаційного стресу. У гомогенатах перегородки, мигдалеподібного комплексу мозку, преоптичної ділянки, медіобазального гіпоталамуса щурів контрольної та дослідної груп визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового альдегіду (МА), продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ), активність супероксиддисмутази (СОД), глутатіопероксидази (ГПО) [6]. Структури мозку ідентифікували за координатами стереотаксичного атласу [10]. Вірогідність змін оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

### Обговорення отриманих результатів

Порівняльний аналіз показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту в структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу контрольних самок та самців (табл. 1) показав, що в цілому більш високий рівень функціонування проокисно-антиоксидантного гомеостазу притаманний самкам. Це відповідає даним літератури про більшу динамічність, надійність та резервну потужність адаптивних систем у самок [1-4].

Статевий диморфізм наслідків пренатального стресу за визначеними показниками мав місце в

усіх досліджених нами структурах (табл.1). У самців на пренатальні втручання перегородка, мигдалеподібний комплекс мозку та преоптична ділянка відреагували стійким зниженням активності ГПО, а в медіобазальному гіпоталамусі змін не спостерігалось.

Несподівано більш вагомими наслідки пре-

натального стресу виявилися в самок, що суперечить даним літератури про їх більшу стійкість до подібного втручання. Лише в перегородці мозку нами не виявлено жодних змін проокисно-антиоксидантних взаємовідносин. У преоптичній ділянці пренатально стресованих самок спостерігалось значне зниження як інтенсивності

Таблиця 1

**Вплив пренатального стресу на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу ( $M \pm m$ ;  $n=8$ )**

Стать	Група спостереження	Уміст		Активність ферментів	
		дієнових кон'югатів (нмоль/мг білка)	малонового альдегіду (нмоль/мг білка)	супероксиддисмутази (од/хв·мг білка)	глутатіонпероксидази (нмоль G-SH- хв·мг білка)
Перегородка мозку					
Самці	Контроль	22,8±0,82	4,1±0,21	5,4±0,27	4,2±0,23
	Пренатальний стрес	23,6±0,65	3,7±0,34	6,1±0,42	3,2±0,30 $p<0,05$
Самки	Контроль	27,6±0,32	4,6±0,40	6,7±0,22	5,5±0,26
	Пренатальний стрес	26,93±1,98	3,9±0,24	6,06±0,45	4,7±0,49
Преоптична ділянка					
Самці	Контроль	20,9±1,29	3,8±0,19	5,3±0,40	5,2±0,33
	Пренатальний стрес	21,4±0,91	3,5±0,23	6,2±0,58	3,8±0,28 $p<0,005$
Самки	Контроль	23,4±0,91	5,56±0,44	6,7±0,48	6,9±0,53
	Пренатальний стрес	19,6±0,75 $p<0,025$	3,9±0,32 $p<0,05$	4,36±0,35 $p<0,0125$	4,21±0,23 $p<0,005$
Медіобазальний гіпоталамус					
Самці	Контроль	21,4±0,56	4,1±0,17	5,3±0,41	4,2±0,29
	Пренатальний стрес	22,3±0,90	3,8±0,21	5,6±0,33	3,8±0,33
Самки	Контроль	24,3±0,85	5,4±0,46	7,6±0,51	5,3±0,23
	Пренатальний стрес	23,9±0,31	4,7±0,35	5,02±0,42 $p<0,05$	4,5±0,33 $p<0,05$
Мигдалеподібний комплекс ядер					
Самці	Контроль	23,0±0,82	3,3±0,25	5,3±0,31	4,6±0,40
	Пренатальний стрес	21,8±0,53	2,9±0,27	5,7±0,29	3,2±0,23 $p_1<0,05$
Самки	Контроль	22,8±0,45	4,1±0,52	6,4±0,31	5,7±0,26
	Пренатальний стрес	25,7±1,75 $p<0,05$	3,6±0,31	5,72±0,53	4,8±0,53

Примітки:  $p$  - вірогідність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

ліпопероксидації, так і ферментів антиоксидантного захисту. У цілому, це свідчить про перехід проокисно-антиоксидантної системи на нижчий рівень функціонування зі збереженням рівноваги. Значною мірою ці показники за величиною наближалися до тих, які притаманні самцям. На нашу думку, це характеризує втрату їх статевого диморфізму.

Хоча зміни, які спричинив пренатальний стрес у медіобазальному гіпоталамусі самок, були менш кількісними і полягали в зниженні лише ак-

тивності антиоксидантних ферментів, однак за своїм значенням вони були вагомими. Адже зниження потужності антиоксидантного захисту при незмінній інтенсивності ліпопероксидації розцінюють як зміщення рівноваги в бік посилення вільнорадикальних процесів [4, 5]. У мигдалеподібному комплексі ядер пренатально стресованих самок зміни обмежувалися зростанням вмісту ДК.

Результати досліджень умісту продуктів ОМБ представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Уміст продуктів окиснювальної модифікації білків в імбіко-гіпоталамічних структурах мозку пренатально стресованих щурів різної статі (M±m, n=8)

Стать	Група спостереження	Уміст альдегідо- та кетоніпохідних	
		нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	основного характеру (о.о.г./г білка, 430 нм)
перегородка мозку			
Самки	Контроль	18,3±1,02	16,8±0,92
	Пренатальний стрес	21,9±2,16	14,7±1,58
Самці	Контроль	14,9±0,76	12,9±0,78
	Пренатальний стрес	34,7±1,62 p <sub>1</sub> <0,005	31,8±1,76 p <sub>1</sub> <0,005
мигдалеподібний комплекс			
Самки	Контроль	19,8±1,02	18,3±1,37
	Пренатальний стрес	31,6±2,18 p <sub>1</sub> <0,005	38,2±2,14 p <sub>1</sub> <0,005
Самці	Контроль	13,8±0,62	12,8±0,67
	Пренатальний стрес	28,8±1,12 p <sub>1</sub> <0,005	32,5±1,48 p <sub>1</sub> <0,005
преоптична ділянка			
Самки	Контроль	25,4±1,32	15,6±0,68
	Пренатальний стрес	31,8±2,11 p <sub>1</sub> <0,01	22,8±2,14 p <sub>1</sub> <0,005
Самці	Контроль	18,6±0,98	13,7±1,04
	Пренатальний стрес	31,6±2,09 p <sub>1</sub> <0,005	33,1±1,98 p <sub>1</sub> <0,005
медіобазальний гіпоталамус			
Самки	Контроль	19,6±0,98	19,2±1,02
	Пренатальний стрес	21,8±1,75	17,9±1,32
Самці	Контроль	16,5±1,18	12,4±1,37
	Пренатальний стрес	35,8±1,26 p <sub>1</sub> <0,005	28,5±2,04 p <sub>1</sub> <0,005

Примітки: p - вірогідність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Отримані результати свідчать, що пренатальний стрес спричиняє накопичення продуктів ОМБ у всіх тварин, однак у самок зміни більш обмежені.

### Висновки

1. У самців пренатальний стрес не має вибіркового структурного впливу на показники системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист.

2. У самок щурів за показниками інтенсивності ліпопероксидації та антиоксидантного захисту найбільш вразливими структурами стосовно дії пренатального стресу є преоптична ділянка та медіобазальний гіпоталамус.

3. Пренатальний стрес спричиняє накопичення оксидативно модифікованих білків у всіх відділах мозку самців та преоптичній ділянці й ядрах мигдалика самок.

### Перспективи подальших досліджень

Планується дослідження статевих особливостей пошкоджувальних наслідків пренатального

стресу на показники протеолітичної активності в структурах мозку.

**Література.** 1. Вундер П.А. Стрессорные реакции и роль пола в их осуществлении / П.А. Вундер, Е.В. Андронов, Т.А. Андропова // Успехи соврем. биол. - 1999. - Т.119, №4. - С. 335-344. 2. Половые различия в степени активации перекисного окисления липидов и устойчивости к сердечно-сосудистым повреждениям у крыс при стрессе / Т.Г. Анищенко, Г.Е. Бриль, Т.П. Романова, Л.М. Шорина // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1995. - Т.119, №4. - С. 354-357. 3. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н.Д. Носенко [и др.] - Черновцы: Медакадемія, 2004. - 351 с. 4. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс / А.Г. Резников, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко [и др.] // Пробл. эндокринологии. - 2000. - № 1. - С. 30-34. 5. Роль вільнорадикальних процесів у механізмах пластичності мозку, зумовленої пренатальним стресом / О.В. Ткачук, В.Ф. Мислицький, С.С. Ткачук [та ін.] // Мед. хімія. - 2006. - Т.8, №3. - С. 89-91. 6. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В.М. Магальяс, А.О. Міхеев, Ю.Є. Роговий [та ін.] - Чернівці, 2001. - 42 с. 7. Ткачук С.С. Структурно-функціональна дезінтеграція стресреалізуючої та стреслімітуючої систем мозку як прояв модифікації гормон-медіаторного імпринтингу у самців щурів із синдромом пренатального стресу / С.С. Ткачук, В.П. Пишак, В.Ф. Мислицький // Журн. АМН України. - 2003. - Т.9, № 1. - С. 130-140. 8. Трубинова Н. Н. Влияние уровня половых гормонов на актив-

ность антиоксидантной системы / Н. Н. Трубникова, А. А. Федорова, Е. Г. Ревякина // Патология. - 2008. - Т. 5, № 2. - С. 66. 9. Хара М. Р. Статеві відмінності метаболічних змін в міокарді при розвитку некротичного процесу на тлі мелатоніну / М.Р.Хара, О.В.Шкумбатюк // Акт. пробл. транспортної мед. - 2014. - Т.2 (36-II), №2. - С. 47-52. 10. König J.F. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem / J.F.König, P.A.Klippel. - Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963.- 162 p. 11. Reznikov A. Opioids a responsible for neurochemical feminization of the brain in prenatally stressed male rats / A.Reznikov, N.Nosenko, L.Tarasenko //Neuroendocrinol. Lett. - 2005. - Vol. 26, №1. - P. 35-38.

#### ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ИНТЕНСИВНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СТРУКТУРАХ ПРОМЕЖУТОЧНОГО МОЗГА КРЫС С СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

*С.С.Ткачук, А.В.Ткачук, Л.Д.Олійник, В.Ф.Мыслицкий*

**Резюме.** Исследованы показатели липопероксидации, окислительной модификации белков и антиоксидантной защиты в структурах лимбико-гипоталамического комплекса крыс с пренатальным стресс-синдромом. Полученные результаты свидетельствуют, что модифицирующее влияние пренатального стресса на состояние прооксидантных-антиоксидантных взаимоотношений характеризуется выраженными половыми различиями.

**Ключевые слова:** пренатальный стресс, половой

диморфизм, лимбико-гипоталамические структуры, липопероксидация, окислительная модификация белков, антиоксидантные ферменты.

#### SEXUAL DIMORPHISM OF INTENSITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN THE DIENCEPHALON STRUCTURES OF RATS WITH PRENATAL STRESS-SYNDROME

*S.S. Tkachuk, O.V. Tkachuk, L.D. Oliinyk, V.F. Myslytskyi*

**Abstract.** Parameters of the lipoperoxidation, oxydative protein modification and antioxidant protection in the structures of the limbic-hypothalamic complex of rats with prenatal stress-syndrome has been studied. The obtaining findings suggest that the modifying effect of prenatal stress on the state of prooxidant-antioxidant correlations is characterized by marked sexual distinctions.

**Key words:** prenatal stress, sexual dimorphism, limbic-hypothalamic structures, lipoperoxidation, oxydative protein modification, antioxidant enzymes.

#### Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

*Clin. and experim. pathol.-2016.-Vol.15,№2(56).p.1.-P.171-174.*

*Надійшла до редакції 10.04.2016*

*Рецензент – проф. І.І. Заморський*

*© С.С.Ткачук, О.В.Ткачук,Л.Д.Олійник, В.Ф.Мыслицкий, 2016*