

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

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ДЕЗІНТЕГРАЦІЯ СТРЕСРЕАЛІЗУЮЧОЇ ТА СТРЕСЛІМІТУЮЧОЇ СИСТЕМ МОЗКУ ЯК ПРОЯВ МОДИФІКАЦІЇ ГОРМОН- МЕДІАТОРНОГО ІМПРИНТИНГУ У САМЦІВ ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

*(Представлено чл.-кор. АМН України В. В. Безруковим)*

Досліджено ендокринні, нейрохімічні та біохімічні механізми порушень стрес-реактивності за показниками функціонального стану стресреалізуючої та стреслімітуючої систем у самців щурів із синдромом пренатального стресу. Показано, що у формуванні нейроендокринних механізмів стресреалізуючої та стреслімітуючої систем беруть участь не лише генетичні, але й пренатальні чинники, здатні порушувати гормон-медіаторний імпринтинг. Виявлена регіонарна чутливість нейрохімічних механізмів перегородки мозку, ядер гіпоталамуса та мідгалеподібного комплексу до дії стресорних впливів у пренатальний період індивідуального розвитку.

**Ключові слова:** іммобілізаційний стрес, пренатальний стрес, нейроендокринна регуляція, гормон-медіаторний імпринтинг.

Морфо-функціональні взаємозв'язки компонентів стрес-реакції детерміновані генетично, проте, реагуючи на стресовий стан вагітної самки формуванням власної стрес-реакції, фетальний мозок “програмує” реактивність відповідних клітин-мішеней у подальшому житті [5, 15]. Дані щодо подібних наслідків пренатального стресу стосуються головним чином гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (ГГАС), хоча перебіг стрес-реакції зумовлюється набагато ширшим нейроендокринним спектром.

Мета роботи — дослідити вплив пренатального стресу на формування структурно-нейрохімічних взаємозв'язків стресреалізуючої та стреслімітуючої систем мозку.

---

Буковинська державна медична академія МОЗ України, 58000 Чернівці.

© В. П. Пішак — д.м.н., С. С. Ткачук — д.м.н., В. Ф. Мислицький — д.б.н., 2003.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на самцях білих щурів, народжених самками, які впродовж останньої третини вагітності щоденно зазнавали одногодинного жорсткого іммобілізаційного стресу, та самцях того ж віку, народжених інтактними самками. Функціональні резерви адаптивних систем у тварин обох груп по досягненні ними 3-місячного віку оцінювали шляхом застосування одногодинної іммобілізації, по закінченні якої тварин декапітували під легким ефірним наркозом, мозок швидко виймали на холоді й одразу занурювали в рідкий азот.

Кріостатні зрізи робили товщиною 300 мкм, виділяли перегородку мозку (ПМ), преоптичну ділянку (ПОД), медіобазальний гіпоталамус (МБГ) та мигдалеподібний комплекс (МК) згідно з атласом стереотаксичних координат [12].

Рівні передсердного натрійуретичного пептиду ( $\alpha$ -ПНП), простагландинів  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$  та тромбоксану ( $\text{TxB}_2$ ) визначали радіоімунним методом наборами фірми "Amersham" (Англія),  $\beta$ -ендорфіну — наборами фірми "Inc Star" (США), цАМФ та цГМФ — наборами "сАМР" і "сГМР" фірми "Immunotech" (Франція). Рівень серотоніну (СТ) визначали імуноферментним методом набором "Serotonine" фірми "Immunotech", а рівні пролактину (ПРЛ) та тироксину ( $T_4$ ) в плазмі крові — наборами фірми "ИБОХ" (Білорусь), кортикостерону — набором "Corticosterone" фірми "ISN" (США).

**Результати та їх обговорення.** Дані літератури щодо ендокринних корелятив порушення стрес-реактивності у пренатально стресованих самців стосуються в основному гормонів ГГАС. Проте внутрішньоутробна експресія рецепторів ПРЛ та стрес-індукована реакція фетальних нейрохімічних механізмів регуляції секреції ПРЛ і тироксину дозволяють припустити можливість їх автомодифікації пренатальними впливами.

Отримані нами результати свідчать, що у самців щурів пренатальний стрес не впливає на базальний рівень кортикостерону в плазмі крові, а гостра іммобілізація пренатально стресованих тварин підвищує рівень кортикостерону в меншій мірі, ніж у інтактних (табл. 1), що відповідає даним інших дослідників [5, 13]. Концентрація тироксину в плазмі крові пренатально стресованих самців також залишалася незмінною, а ПРЛ — значно вищою.

Іммобілізаційний стрес підвищував рівень ПРЛ та знижував концентрацію тироксину у тварин обох груп, однак у пренатально стресованих щурів ці зміни були більш виражені ніж у інтактних, що свідчить про модифікацію ендокринних показників систем стрес-реалізації та стрес-обмеження.

Експресія мРНК рецепторів ПРЛ у мозку вперше простежується на 14 добу, а гіпофізарних рецепторів гормону — на 18 добу пренатального розвитку [9]. Тому тривала модифікація рівнів гормону пренатальними стресорними впливами цілком укладається в концепцію ранньої автомодифікації функціональної відповіді [5].

Таблиця 1

**Концентрація кортикостерону, пролактину та тироксину в плазмі крові пренатально стресованих щурів за умов іммобілізації ( $n = 8$ )**

Група	Кортикостерон, мкмоль/л	Пролактин, мкг/л	Тироксин, нмоль/л
Інтактні	0,30 ± 0,02	4,15 ± 0,37	32,79 ± 1,88
Іммобілізація інтактних	0,79 ± 0,05 $P_1 < 0,005$	28,69 ± 1,78 $P_1 < 0,005$	14,50 ± 0,87 $P_1 < 0,005$
Пренатально стресовані	0,28 ± 0,01	5,40 ± 0,49 $P_1 < 0,05$	31,29 ± 1,19
Іммобілізація пренатально стресованих	0,54 ± 0,04 $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,005$	36,13 ± 1,58 $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,005$	20,43 ± 0,81 $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,005$

*Примітки* (тут і в табл. 2–7):  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$  – вірогідні зміни порівняно з інтактними, іммобілізованими інтактними та пренатально стресованими тваринами, відповідно.

У дорослих тварин стрес-індуковане зниження рівня тиреоїдних гормонів через стимуляцію препроТРФ обмежує активацію ГГАС [14], а екзогенні чи індуковані стресом ендогенні глюкокортикоїди мають прямий інгібіторний вплив на активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи (ГГТС) [11]. Однак під час ембріонального розвитку ТРФ індукує збільшення рівня тиротропіну та  $T_4$  у плазмі крові, тому активація фетальної та материнської ГГАС під час іммобілізації вагітних може спричинити аутомодифікацію реактивності ГГТС до дії стресорів, що підтверджується нашими результатами.

Відомо, що СТ є важливим стимулятором функції ГГАС [10]. Доведено зворотний зв'язок між глюкокортикоїдною функцією надниркових залоз та СТ-ергічною системою мозку, тому порушення секреції глюкокортикоїдів у самців із синдромом пренатального стресу цілком логічно пов'язати з пренатальною модифікацією серотонінергічної системи мозку.

Про можливість авторегуляції розвитку СТ-ергічної системи на ранніх етапах ембріогенезу та здатність ембріональних серотонінових рецепторів реагувати на стресорні впливи свідчать дані літератури [6, 17]. Згідно наших досліджень, рівень СТ у структурах мозку самців щурів із синдромом пренатального стресу не відрізнявся від такого в інтактних тварин, за винятком МК, у якому рівень індоламіну був зниженим (табл. 2).

Іммобілізаційний стрес зменшує рівень СТ в усіх структурах мозку інтактних щурів та у ПМ, ПОД і МБГ пренатально стресованих тварин. Проте в останніх зниження було значно меншим, що є свідченням імпринтингової модифікації СТ-ергічних механізмів мозку.

Обмеження стрес-реакції опіоїдами визначається їх здатністю лімітувати активацію ГГАС та адренергічної системи мозку [4]. Іммобілізація інтактних самців призвела до зростання рівня  $\beta$ -ендорфіну в ПОД, МБГ і

Таблиця 2

Рівень серотоніну у структурах мозку пренатально стресованих щурів за умов іммобілізації ( $n = 6$ ), *нмоль/г тканини*

Група	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Інтактні	4,56 ± 0,43	5,77 ± 0,92	17,20 ± 1,19	10,67 ± 0,66
Іммобілізація інтактних	1,99 ± 0,19 $P_1 < 0,001$	2,88 ± 0,90 $P_1 < 0,05$	11,29 ± 0,47 $P_1 < 0,001$	8,45 ± 0,34 $P_1 < 0,01$
Пренатально стресовані	4,43 ± 0,30	7,15 ± 0,46	19,30 ± 1,25	7,04 ± 0,41 $P_1 < 0,001$
Іммобілізація пренатально стресованих	3,52 ± 0,23 $P_3 < 0,05$	5,37 ± 0,48 $P_3 < 0,025$	16,20 ± 0,89 $P_3 < 0,05$	7,25 ± 0,21

*Примітки* (тут і в табл. 3–6): ПМ — перегородка мозку, ПОД — преоптична ділянка, МБГ — медіобазальний гіпоталамус, МК — мигдалеподібний комплекс.

МК, (табл. 3), що узгоджується з вираженою глюкокортикоїдною реакцією на стрес, яка мала місце в даній групі тварин.

Наслідком пренатальних стресорних впливів було підвищення рівня  $\beta$ -ендорфіну в ПМ і МБГ й зменшення — в ПОД. Стрес-індуковані зміни рівня  $\beta$ -ендорфіну у пренатально стресованих самців обмежувалися ПОД, що свідчить про дефіцит у системі “стрес — обмеження”.

Згідно даних літератури, передсердний натрійуретичний пептид можна з цілковитою певністю віднести до чинників, здатних обмежувати прояви стресу на основі його гальмівного впливу на всі ланки ГГАС [2] та симпатoadреналової системи [18]. Відомо, що між  $\alpha$ -ПНП та глюкокортикоїдами існує взаємодія за типом “мінус — плюс” [2, 16].

За нашими даними, у пренатально стресованих тварин спостерігалось зменшення рівня пептиду в усіх структурах, за винятком МБГ, у якому він залишався сталим. Незважаючи на наявність стрес-індукованої глюкокортикоїдної реакції, рівень пептиду в усіх структурах мозку пренатально стресованих самців на відміну від інтактних тварин не реагував на іммобілізацію, що свідчить про порушення зворотного зв'язку в системі “ $\alpha$ -ПНП — глюкокортикоїди” (табл. 4). Таким чином, пренатальний стрес призводить до розвитку функціональної патології в системі нейроендокринних механізмів стреслімітуючої здатності  $\alpha$ -ПНП.

Стреслімітуючі властивості притаманні не лише біологічно активним пептидам, але й деяким метаболітам ліпідної природи [1]. Протекторні простагландини груп  $E$  та  $I_2$  мають здатність обмежувати активацію основних компонентів стрес-реалізації (адренергічну систему і ГГАС, пероксидацію макромолекул) та здійснюють прямий цитопротекторний ефект [4]. У той же час,  $PGF_{2\alpha}$  та тромбоксан посилюють ефекти стресу. Таким чином, адаптивний чи пошкоджуючий ефект стрес-реакції певною мірою зумовлюється переважаючими впливами різних форм протаноїдів.

Таблиця 3

Рівень  $\beta$ -ендорфіну у структурах мозку пренатально стресованих щурів за умов іммобілізації ( $n = 5$ ), *пмоль/г тканини*

Група	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Інтактні	2,49 $\pm$ 0,14	4,77 $\pm$ 0,265	4,78 $\pm$ 0,264	1,64 $\pm$ 0,19
Іммобілізація інтактних	2,54 $\pm$ 0,10	5,59 $\pm$ 0,17 $P_1 < 0,025$	5,87 $\pm$ 0,33 $P_1 < 0,025$	2,08 $\pm$ 0,10 $P_1 < 0,05$
Пренатально стресовані	3,70 $\pm$ 0,20 $P_1 < 0,005$	3,58 $\pm$ 0,23 $P_1 < 0,01$	7,71 $\pm$ 0,24 $P_1 < 0,005$	1,52 $\pm$ 0,10
Іммобілізація пренатально стресованих	3,53 $\pm$ 0,26	5,06 $\pm$ 0,20 $P_3 < 0,005$	8,19 $\pm$ 0,23	1,47 $\pm$ 0,10

Таблиця 4

Рівень  $\alpha$ -ПНП у структурах мозку пренатально стресованих щурів за умов іммобілізації ( $n = 8$ ), *фмоль/г тканини*

Група	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
Іммобілізація інтактних	2189,6 $\pm$ 72,1 $P_1 < 0,005$	1986,2 $\pm$ 6,24 $P_1 < 0,005$	1929,2 $\pm$ 59,8 $P_1 < 0,01$	1889,7 $\pm$ 108,2 $P_1 < 0,05$
Пренатально стресовані	625,6 $\pm$ 26,4 $P_1 < 0,001$	1328,8 $\pm$ 79,68 $P_1 < 0,025$	1474,4 $\pm$ 72,8	1040,0 $\pm$ 92,5 $P_1 < 0,01$
Іммобілізація пренатально стресованих	729,8 $\pm$ 69,1	1431,7 $\pm$ 91,8	1392,6 $\pm$ 81,3	1128,4 $\pm$ 78,2

За нашими даними, іммобілізація інтактних тварин збільшила рівень простаноїдів майже в усіх досліджених структурах (табл. 5). Це відповідає даним літератури про активуючий вплив стресу на синтез простагландинів [4].

Продукція простагландинів у мозку та їх реакція на дію несприятливих впливів починається ще в період ембріонального розвитку [20] і може вплинути на формування гормон-медіаторного імпринтингу. Це знайшло підтвердження в наших дослідженнях — пренатальний стрес призвів до значного зменшення рівня простагландинів у всіх вивчених структурах, за незначним винятком.

Наведені дані в сукупності з фактами, які свідчать, що  $TxA_2$  та  $PGF_{2\alpha}$  в протилежність  $PGI_2$  та  $PGI_2$  активують звільнення норадреналіну з адренергічних закінчень, визначають патофізіологічну значущість співвідношень  $PGI_2/PGF_{2\alpha}$  та  $PGI_2/TxA_2$  [4]. Аналіз цих співвідношень дозволяє певною мірою прогнозувати чутливість структур до дії несприятливих чинників. При порівнянні характеру співвідношень  $PGI_2/PGF_{2\alpha}$  та  $6$ -кето- $PGF_{1\alpha}/TxV_2$  за умов іммобілізації інтактних і пренатально стресованих щурів можна зазначити їх зменшення у тварин останньої групи;

Таблиця 5

Рівень простагландинів у структурах мозку пренатально стресованих щурів за умов іммобілізації ( $n = 6$ ),  $нг/г$  тканини

Група	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Простагландин $E_2$				
Інтактні	71,58 ± 5,30	89,73 ± 6,87	67,02 ± 5,76	15,64 ± 0,95
Іммобілізація інтактних	101,89 ± 2,09 $P_1 < 0,05$	123,33 ± 1,66 $P_1 < 0,005$	107,37 ± 5,24 $P_1 < 0,005$	98,22 ± 4,18 $P_1 < 0,005$
Пренатально стресовані	42,86 ± 3,55 $P_1 < 0,005$	37,30 ± 3,13 $P_1 < 0,005$	46,21 ± 3,00 $P_1 < 0,01$	46,53 ± 3,05 $P_1 < 0,005$
Іммобілізація пренатально стресованих	38,46 ± 2,98	41,82 ± 4,78	50,48 ± 4,32	42,37 ± 3,14
Простагландин $F_{2\alpha}$				
Інтактні	9,78 ± 0,84	11,00 ± 0,66	7,75 ± 0,62	16,74 ± 0,90
Іммобілізація інтактних	12,49 ± 0,80 $P_1 < 0,05$	10,45 ± 1,04	15,19 ± 1,10 $P_1 < 0,005$	19,99 ± 0,90 $P_1 < 0,05$
Пренатально стресовані	9,31 ± 0,78	5,91 ± 0,39 $P_1 < 0,005$	5,65 ± 0,41 $P_1 < 0,025$	11,93 ± 0,74 $P_1 < 0,005$
Іммобілізація пренатально стресованих	10,83 ± 0,63	5,65 ± 4,10	5,51 ± 0,37	13,16 ± 1,12
6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$				
Інтактні	7,10 ± 0,43	5,33 ± 0,34	6,43 ± 0,22	6,20 ± 0,33
Іммобілізація інтактних	9,17 ± 0,70 $P_1 < 0,05$	6,37 ± 0,23 $P_1 < 0,025$	8,76 ± 0,53 $P_1 < 0,005$	8,67 ± 0,51 $P_1 < 0,005$
Пренатально стресовані	1,23 ± 0,09 $P_1 < 0,005$	0,026 ± 0,002 $P_1 < 0,005$	0,053 ± 0,004 $P_1 < 0,005$	0,041 ± 0,002 $P_1 < 0,005$
Іммобілізація пренатально стресованих	1,30 ± 0,08	0,025 ± 0,002	0,049 ± 0,0031	0,040 ± 0,002
Тромбоксан $B_2$				
Інтактні	4,45 ± 0,25	6,95 ± 0,57	7,17 ± 0,57	15,18 ± 0,84
Іммобілізація інтактних	7,47 ± 0,33 $P_1 < 0,005$	11,34 ± 0,39 $P_1 < 0,005$	10,78 ± 0,74 $P_1 < 0,005$	17,05 ± 0,87
Пренатально стресовані	3,35 ± 0,22 $P_1 < 0,01$	3,196 ± 0,14 $P_1 < 0,005$	3,25 ± 0,10 $P_1 < 0,005$	5,96 ± 0,55 $P_1 < 0,005$
Іммобілізація пренатально стресованих	3,40 ± 0,18	3,41 ± 0,21	3,31 ± 0,16	6,06 ± 0,49

лише в МБГ мало місце збільшення значень показника ПГЕ<sub>2</sub>/ПГФ<sub>2 $\alpha$</sub> . Наведені дані свідчать, що зміни метаболізму арахідонової кислоти у фетальному мозку, викликані пренатальним стресом, мають стійкі віддалені наслідки, про що свідчить також відсутність реакції простаноїдів на іммобілізацію.

Ймовірність автомодифікації рівнів простагландинів пренатальними чинниками дістає підтвердження у здатності фетального мозку реагувати на несприятливі впливи зростанням їх рівня [19], а на інфузію екзогенного ПГЕ<sub>2</sub> — змінами секреції АКТГ і кортикостероїдів [20], що дає підставу думати про функціональну спроможність системи “центральні простагландини — ГАС”.

Таблиця 6

**Співвідношення ПГЕ<sub>2</sub>/ПГФ<sub>2α</sub> та 6-кето-ПГЕ<sub>1α</sub>/ТхВ<sub>2</sub> у структурах мозку пренатально стресованих щурів за умов іммобілізації (n = 6)**

Група	Співвідношення	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Інтактні	ПГЕ <sub>2</sub> /ПГФ <sub>2α</sub>	7,22 ± 0,43	8,42 ± 0,51	8,15 ± 0,49	0,89 ± 0,042
	6-кето-ПГЕ <sub>1α</sub> /ТхВ <sub>2</sub>	1,47 ± 0,09	0,86 ± 0,06	0,80 ± 0,04	0,40 ± 0,03
Іммобілізація інтактних	ПГЕ <sub>2</sub> /ПГФ <sub>2α</sub>	8,49 ± 0,42 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,05	10,81 ± 0,83 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,025	7,29 ± 0,57	5,03 ± 0,39 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,005
	6-кето-ПГЕ <sub>1α</sub> /ТхВ <sub>2</sub>	1,29 ± 0,09	0,62 ± 0,04 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,01	0,93 ± 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,05	0,51 ± 0,03 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,025
Пренатально стресовані	ПГЕ <sub>2</sub> /ПГФ <sub>2α</sub>	4,26 ± 0,29 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,005	6,03 ± 0,33 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,005	8,01 ± 0,53	3,61 ± 0,28 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,005
	6-кето-ПГЕ <sub>1α</sub> /ТхВ <sub>2</sub>	0,31 ± 0,02 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,005	0,01 ± 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,005	0,02 ± 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,005	0,01 ± 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,005
Іммобілізація пренатально стресованих	ПГЕ <sub>2</sub> /ПГФ <sub>2α</sub>	3,32 ± 0,21 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,005 <i>P</i> <sub>3</sub> < 0,025	7,28 ± 0,42 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,005 <i>P</i> <sub>3</sub> < 0,05	9,03 ± 0,65 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,05	3,27 ± 0,19 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,005
	6-кето-ПГЕ <sub>1α</sub> /ТхВ <sub>2</sub>	0,32 ± 0,01 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,005	0,01 ± 0,0005 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,005	0,02 ± 0,009 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,005	0,01 ± 0,0005 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,005

Важлива роль в адаптивних процесах при дії стресорів різного генезу належить циклічним нуклеотидам, які є об'єктом регуляторного впливу багатьох гормонів та здатні виконувати самостійну захисну функцію [8]. Зниження стрес-реактивності внаслідок порушення гормон-медіаторного імпринтингу пренатальними стресовими впливами супроводжується нейроендокринним дисбалансом, зокрема змінами адренергічної чутливості гіпоталамуса, а можливо, й інших структур мозку, які беруть участь у відповіді на дію стресора [15]. Виходячи з цього, логічно очікувати, що вивчення функціональної активності циклічних нуклеотидів за умов стресу може прояснити деякі механізми зазначених порушень у пренатально стресованих тварин.

Нами отримано дані про значне стрес-індуковане зростання рівня циклічних нуклеотидів в усіх досліджених структурах та збільшення циклазного індексу в ПМ, ПОД і МБГ (табл. 7). Пренатальний стрес вплинув на збільшення рівня цАМФ у ПОД і МБГ, а цГМФ — в усіх досліджених структурах, за винятком МБГ, внаслідок чого циклазний індекс значно зменшився в ПОД і МК.

З огляду на роль цАМФ як посередника дії багатьох гормонів і медіаторів (норадреналіну, АКТГ, кортикостерону, β-ендорфіну та ін.), які секретуються нейроендокринною системою плоду у відповідь на стресовий стан вагітної самки, підвищення його рівня в структурах гіпоталамуса 3-місячних щурів можна розглядати як прояв аутомодифікації клітинної реактивності несприятливими пренатальними впливами.

Таблиця 7

Рівень циклічних нуклеотидів у структурах мозку пренатально стресованих щурів за умов іммобілізації ( $n = 6$ )

Група	цАМФ, нмоль/г тканини	цГМФ, нмоль/г тканини	Співвідношення цАМФ/цГМФ
Перегородка мозку			
Інтактні	1,09 ± 0,08	0,17 ± 0,004	6,32 ± 0,53
Іммобілізація інтактних	2,82 ± 0,20 $P_1 < 0,005$	0,29 ± 0,02 $P_1 < 0,005$	9,91 ± 0,68 $P_1 < 0,005$
Пренатально стресовані	1,26 ± 0,08	0,22 ± 0,02 $P_1 < 0,025$	5,80 ± 0,48
Іммобілізація пренатально стресованих	1,93 ± 0,18 $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$	0,36 ± 0,03 $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,005$	6,03 ± 0,41 $P_2 < 0,005$
Преоптична ділянка			
Інтактні	1,55 ± 0,10	0,12 ± 0,01	12,30 ± 1,06
Іммобілізація інтактних	4,89 ± 0,33 $P_1 < 0,005$	0,28 ± 0,02 $P_1 < 0,005$	18,10 ± 1,29 $P_1 < 0,025$
Пренатально стресовані	1,87 ± 0,09 $P_1 < 0,05$	0,20 ± 0,02 $P_1 < 0,01$	9,10 ± 0,72 $P_1 < 0,05$
Іммобілізація пренатально стресованих	2,72 ± 0,20 $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,01$	0,45 ± 0,04 $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,005$	5,93 ± 0,47 $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,01$
Медіобазальний гіпоталамус			
Інтактні	1,62 ± 0,09	0,10 ± 0,01	17,10 ± 1,33
Іммобілізація інтактних	4,18 ± 0,32 $P_1 < 0,005$	0,18 ± 0,01 $P_1 < 0,005$	22,31 ± 2,10 $P_1 < 0,05$
Пренатально стресовані	1,96 ± 0,11 $P_1 < 0,05$	0,11 ± 0,01	18,30 ± 1,36
Іммобілізація пренатально стресованих	2,26 ± 0,10 $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,05$	0,37 ± 0,02 $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,005$	5,66 ± 3,28 $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,005$
Мигдалеподібний комплекс			
Інтактні	1,89 ± 0,12	0,22 ± 0,02	8,81 ± 0,63
Іммобілізація інтактних	3,77 ± 0,28 $P_1 < 0,005$	0,41 ± 0,03 $P_1 < 0,005$	9,35 ± 0,58
Пренатально стресовані	2,04 ± 0,13	0,30 ± 0,03 $P_1 < 0,025$	6,36 ± 0,47 $P_1 < 0,025$
Іммобілізація пренатально стресованих	2,58 ± 0,19 $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,05$	0,55 ± 0,04 $P_2 < 0,025$ $P_3 < 0,005$	4,69 ± 0,32 $P_2 < 0,005$ $P_3 < 0,025$

У всіх структурах пренатально стресованих тварин стрес-індукований приріст цАМФ залишався нижчим, ніж у структурах відповідної групи інтактних тварин. На нашу думку, це узгоджується з тим, що в дорослих тварин, які зазнали впливу пренатального стресу, гострий стрес не викликає



типового зменшення концентрації норадреналіну у ядрах гіпоталамуса [5], що лежить в основі зниження глюкокортикоїдної реакції на стрес. Стосовно значного підвищення рівня цГМФ у структурах мозку даної групи тварин, то його можна трактувати як результат активації гуанілатциклази продуктами вільнорадикального окислення, оксидом азоту та як наслідок зниження активності ГПО, яке, за нашими даними, опублікованими раніше, має місце в цих тварин.

Неоднозначна реакція нейрохімічних та нейромодуляторних чинників різних структур мозку свідчить, що в межах так званого критичного періоду розвитку цього органу в цілому існують свої "критичні" мікроперіоди для кожної окремої структури. Це залежить від багатьох чинників, у першу чергу від чутливості даної структури до дії стероїдних гормонів, яка впродовж навіть коротких періодів онтогенезу може істотно коливатися. Внаслідок цього виникає імпринтингова нейрохімічна та біохімічна дезінтеграція в межах однієї структури. Вона стає причиною формування нового нейрохімічного статусу, який носить індивідуальний характер для кожної структури та істотно впливає на її роль у стрес-реакції та на взаємозв'язки структурних компонентів стрес-системи в цілому. За нашими даними [7], певна роль у створенні подібної дезінтеграції належить регіонарному оксидативному стресу. Очевидно, що в основі порушення активності чинників білково-пептидної природи ( $\alpha$ -ПНП,  $\beta$ -ендорфіни) лежить посилення процесів окислювальної модифікації білків, а ліпідного походження (простаноїди) — збільшення інтенсивності пероксидного окислення ліпідів та зниження активності антиоксидантних ферментів.

## Література

1. Аврова Н. Ф. Биохимические механизмы адаптации к изменяющимся условиям среды у позвоночных: роль липидов // Журн. эволюц. биохим. и физиол. – 1999. – 35, № 3. – С. 170–180.
2. Вундер П. А., Хохлова О. Н., Андронов Е. В. Значение натрийуретического гормона сердечного и мозгового происхождения в гормональной регуляции // Успехи соврем. биол. – 1997. – 117, вып. 1. – С. 68–82.
3. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.
4. Пшенникова М. Г., Кузнецова Б. А., Шимкович М. В., Продиус П. А. Адаптация к физической нагрузке увеличивает активность системы простагландинов групп E и I<sub>2</sub> и уменьшает стресс-реакцию // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1996. – 122, № 12. – С. 622–624.
5. Резніков О. Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журн. АМН України. – 1998. – 4, № 2. – С. 216–233.
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. – 122, № 8. – С. 167–169.

7. *Ткачук С. С.* Тривала модифікація окисно-антиоксидантних процесів в окремих структурах лімбічної системи мозку пренатальними стресорними впливами // Вісник проблем біол. і мед. – 1999. – Вип. 7. – С. 73–79.
8. *Федоров Н. А., Радуловацкій М. Г., Чехович Г. Е.* Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. – М.: Медицина, 1990. – 176 с.
9. *Brownborg H. M., Zhang F. P., Hutaniemi I., Bartake A.* Developmental aspects of prolactin receptor gene-expression in fetal and neonatal mice // Eur. J. Endocrinol. – 1996. – **134**, № 6. – P. 751–757.
10. *Burnet P. W. J., Mefford I. N., Smith C. C. et al.* Hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptor-binding site densities, 5-HT<sub>1A</sub> receptor messenger-ribonucleic-acid abundance and serotonin levels parallel the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats // Behav. Brain Res. – 1995. – **73**, № 1–2. – P. 365–368.
11. *Kohn E. R., Geris K. L., Van der Geypen S. et al.* Inhibition and activation of the thyroidal axis by the adrenal axis in vertebrates // Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol. – 1998. – **120**, № 1. – P. 169–174.
12. *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. – 162 p.
13. *Meaney M. J., Diorio J., Francis D. et al.* Early environmental-regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene-expression – implications for adrenocortical responses to stress // Dev. Neurosci. – 1996. – **18**, № 1–2. – P. 49–72.
14. *Redei E., Rittenhouse P. A., Reuskoy S. et al.* A novel endogenous corticotropin release inhibiting factor // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1998. – **840**. – P. 456–469.
15. *Reznikov A. G., Nosenko N. D., Tarasenko L. V.* Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 1999. – **69**, № 1–6. – P. 109–115.
16. *Ryan M. C., Gundlach A.* Anatomical localization of preproatrial natriuretic peptide messenger-RNA in the rat-brain by in-situ hybridization histochemistry-novel identification in olfactory regions // J. Comp. Neurol. – 1995. – **356**, № 2. – P. 168–182.
17. *Singh J. K., Chromy B. A., Boyers M. J. et al.* Induction of the serotonin (1A) receptor in neuronal cells during prolonged stress and degeneration // J. Neurochem. – 1996. – **66**, № 6. – P. 2361–2372.
18. *Vatta M. S., Presas M., Bianciotti L. G., Zarrabeitia V.* B-type and C-type natriuretic peptides modulate norepinephrine uptake and release in the rat hypothalamus // Regul. Pept. – 1996. – **65**, № 3. – P. 175–184.
19. *Yavin E., Goldin E., Magal A. et al.* Ischemia stress and arachidonic acid metabolites in the fetal brain // Arachidonic Acid in the Nervous System. Physiological and pathological significance // Ann. of the New York Academy of Sci. – 1989. – **559**. – P. 248–258.
20. *Young I. R., Deayton J. M., Hollingworth S. A., Thorburn G. D.* Continuous intrafetal infusion of prostaglandin E<sub>2</sub> prematurely activates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and induces parturition in sheep // Endocrinology. – 1996. – **137**, № 6. – P. 2424–2431.

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ  
СТРЕССРЕАЛИЗУЮЩЕЙ И СТРЕССЛИМИТИРУЮЩЕЙ  
СИСТЕМ МОЗГА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ МОДИФИКАЦИИ  
ГОРМОН-МЕДИАТОРНОГО ИМПРИНТИНГА У САМЦОВ  
КРЫС С СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА**

**С. С. Ткачук, В. П. Пишак, В. Ф. Мыслицкий**

Буковинская государственная медицинская академия МЗ Украины,  
58000 Черновцы

Исследованы эндокринные, нейрохимические и нейромодуляторные механизмы нарушения стресс-реактивности по показателям функционального состояния стрессреализующей и стресслимитирующей систем у самцов крыс с синдромом пренатального стресса. Показано, что в формировании нейроэндокринных механизмов стрессреализующей и стресслимитирующей систем принимают участие не только генетические, но и пренатальные факторы, способные нарушать гормон-медиаторный импринтинг. Выявлена регионарная чувствительность нейрохимических механизмов перегородки мозга, ядер гипоталамуса и миндалевидного комплекса к воздействию стрессорных влияний в течение пренатального периода индивидуального развития.

**STRUCTURAL-FUNCTIONAL DISINTEGRATION  
OF STRESS-REALIZING AND STRESS-LIMITING SYSTEMS  
OF THE BRAIN AS A MANIFESTATION OF HORMONE-  
MEDIATED IMPRINTING MODIFICATION IN MALE RATS  
WITH PRENATAL STRESS SYNDROME**

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

Bucovyna State Medical Academy, Ministry of Health Ukraine, 58000 Chernivtsi

The study of endocrine, neurochemical and neuromodulating mechanisms of disorders of stress reactivity based on indices of the functional state of stress-realizing and stress-limiting systems in rats with the syndrome of prenatal stress revealed the genetic program of organisms and prenatal factors which are capable to impair the hormone-mediated imprinting to participate in the formation of neuroendocrine mechanisms of the stress-limiting and stress-realizing systems and their correlations. Also revealed was regional sensitivity of neurochemical mechanisms of brain septum, hypothalamic nuclei and amygdaloid complex to the effect of stress on the brain during prenatal period of an individual development.