

О. В. Ткачук

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТИМІЧНИХ ПЕПТИДІВ НА СТАН ФІБРИНО-ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В СТРУКТУРАХ МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

Ключові слова: вилочкова залоза, лімбіко-гіпоталамічні структури, пренатальний стрес, фібриноліз, протеоліз.

Резюме. Пренатальний стрес модифікує окремі конститутивні показники фібринолітичної активності в перегородці мозку, медіобазальному гіпоталамусі, мигдалеподібному комплексі та протеолітичній активності – у преоптичній ділянці й медіобазальному гіпоталамусі. Реакція фібрино- та протеолітичної активності на введення тимічних пептидів у тварин із пренатальним стрес-синдромом відрізняється від подібної в контрольних тварин у більшості досліджених структур.

Вступ

Реакція протеолітичних ферментів є сталим компонентом при змінах функціональної активності організму, розвитку патологічних станів та впливах деяких екстремальних чинників [3,5,6]. Від активності ферментів протеолізу, зокрема, залежать імунні реакції організму [4,6]. Тому виникнення імунопатологій у людей та тварин із синдромом пренатального стресу, який розвивається внаслідок впливу на організм матері під час вагітності різноманітних несприятливих чинників [9], дозволяє думати про можливий зв'язок цих порушень зі станом фібрино- та протеолітичних систем. Вірогідність такого припущення ґрунтується на тому, що активність фібрино- та протеолітичних систем контролюється гормональним статусом організму [8], який при пренатальному стрес-синдромі зазнає численних модифікацій [7]. Зважаючи на двосторонність зв'язків імунної та нервової систем [1], нам вдалося доцільним дослідити характер впливу тимічних пептидів на показники фібрино- та протеолітичної активності в тих структурах мозку, які найбільш уразливі до дії пренатальних стресорних чинників, оскільки подібні дослідження в літературі відсутні.

Мета дослідження

Вивчити вплив тимічних пептидів на стан фібрино- та протеолітичної активності в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку контрольних та пренатально стресованих щурів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

В експериментах використано самців - щурів тримісячного віку, матері яких з 15-го по 21-й день вагітності щоденно зазнавали одногодинного жорсткого іммобілізаційного стресу, та щурів того ж віку, народжені інтактними самками.

Упродовж п'яти днів тваринам щоденно внутрішньоочередово вводили Т-активін у дозі 5 мкг/кг маси тіла [2]. Через 6 год після останньої ін'єкції проводили деканітацію під ефірним наркозом, мозок швидко забирали на холоді й відразу занурювали в рідкий азот. Показники тканинної фібрино- та протеолітичної активності визначали в гомогенатах перегородки мозку, преоптичної ділянки, медіобазального гіпоталамуса та мигдалеподібного комплексу [3,5]. Структури забирали, звіряючись з атласом стереотаксичних координат [10].

Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

Всі експериментальні дослідження та евтаназія тварин проводилися з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Обговорення результатів дослідження

При аналізі структурного розподілу конститутивних показників тканинної фібрино- та протеолітичної активності впадає у вічі їх виражена неоднорідність (табл.1,3,5,7). Індуко-

Таблиця 1

Особливості впливу Т-активіну на показники тканинного фібринолізу в перегородці мозку пренатально стресованих щурів ($M \pm m, n=8$)

Група спостереження		Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)
Інтактні	Контроль	32,3±2,62	21,8±2,03	10,5±1,42
	Введення Т-активіну	46,7±1,84 $p_1 < 0,005$	29,2±2,25 $p_1 < 0,005$	17,5±1,68 $p_1 < 0,005$
Пренатально стресовані	Пренатальний стрес	37,3±3,72	19,2±1,85	15,8±1,47 $p_1 < 0,025$
	Введення Т-активіну	54,7±3,54 $p_2 < 0,005$	32,8±1,78 $p_2 < 0,005$	21,9±2,30 $p_2 < 0,01$

Примітка. Тут та в наступних таблицях: вірогідність змін у порівнянні з показниками: p_1 - у контрольних тварин; p_2 - у пренатально стресованих тварин.

Таблиця 2

Особливості впливу Т-активіну на показники тканинного протеолізу в перегородці мозку пренатально стресованих щурів ($M \pm m, n=8$)

Група спостереження		Лізіс низько-молекулярних білків (мкг азоальбуміну /г тканини за год)	Лізіс високо-молекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год)	Лізіс колагену (мкг азоколу/г тканини за год)
Інтактні	Контроль	280±14,4	199,6±12,76	13,2±1,17
	Введення Т-активіну	166±4,8 $p_1 < 0,005$	191,8±9,3	17,45±1,40 $p_1 < 0,01$
Пренатально стресовані	Пренатальний стрес	261±12,4	206±13,9	13,5±0,91
	Введення Т-активіну	114±6,6 $p_2 < 0,005$	124±5,9 $p_2 < 0,005$	9,8±0,37 $p_2 < 0,005$

Таблиця 3

Особливості впливу Т-активіну на показники тканинного фібринолізу в преоптичній ділянці пренатально стресованих щурів ($M \pm m, n=8$)

Група спостереження		Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)
Інтактні	Контроль	43,9±3,15	20,9±2,14	23,0±2,14 $p_1 < 0,005$
	Введення Т-активіну	65,3±5,79 $p_1 < 0,005$	33,2±2,51 $p_1 < 0,005$	32,1±3,15 $p_1 < 0,025$
Пренатально стресовані	Пренатальний стрес	41,7±3,03	20,9±1,53	20,4±1,81
	Введення Т-активіну	47,2±2,59	25,2±1,62 $p_2 < 0,05$	22,6±2,39

Таблиця 4

Особливості впливу Т-активіну на показники тканинного протеолізу в преоптичній ділянці пренатально стресованих щурів ($M \pm m, n=8$)

Група спостереження		Лізіс низько-молекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини за год)	Лізіс високо-молекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год)	Лізіс колагену (мкг азоколу/г тканини за год)
Інтактні	Контроль	333±28,5	173±7,76	22,6±1,26
	Введення Т-активіну	348±12,53	216±12,52 $p_1 < 0,01$	18,5±1,01 $p_1 < 0,025$
Пренатально стресовані	Пренатальний стрес	341±15,88	227±10,47 $p_1 < 0,005$	19,4±1,07 $p_1 < 0,05$
	Введення Т-активіну	298±16,8 $p_2 < 0,05$	144±11,90 $p_2 < 0,005$	19,8±1,97

Таблиця 5

Особливості впливу Т-активіну на показники тканинного фібринолізу в медіобазальному гіпоталамусі пренатально стресованих щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження		Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)
Інтактні	Контроль	53,4±2,83	24,3±1,11	29,1±1,72
	Введення Т-активіну	46,7±1,84 $p_1 < 0,05$	29,2±2,25 $p_1 < 0,05$	17,5±1,68 $p_1 < 0,005$
Пренатально стресовані	Пренатальний стрес	50,6±3,15	27,4±1,16 $p_1 < 0,05$	23,2±2,16 $p_1 < 0,05$
	Введення Т-активіну	43,5±2,09 $p_1 < 0,05$	25,4±2,02	19,0±1,19

Таблиця 6

Особливості впливу Т-активіну на показники тканинного протеолізу в медіобазальному гіпоталамусі контрольних та пренатально стресованих щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження		Лізіс низько-молекулярних білків (мкг азоальбуміну /г тканини за год)	Лізіс високо-молекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год)	Лізіс колагену (мкг азоколу/г тканини за год)
Інтактні	Контроль	159±8,85	165±10,15	7,1±0,57
	Введення Т-активіну	170±7,37	178±8,85	6,8±0,64
Пренатально стресовані	Пренатальний стрес	155±7,11	158±7,20	5,4±0,58 $p < 0,05$
	Введення Т-активіну	146±6,24	169±9,29	5,8±0,54

Таблиця 7

Особливості впливу Т-активіну на показники тканинного фібринолізу в мигдалеподібному комплексі пренатально стресованих щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження		Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)
Інтактні	Контроль	71,3±3,39	37,1±1,15	36,9±1,69
	Введення Т-активіну	59,7±5,03 $p_1 < 0,05$	27,2±2,63 $p_1 < 0,005$	32,5±1,51 $p_1 < 0,05$
Пренатально стресовані	Пренатальний стрес	71,9±4,00	40,9±2,66	30,9±1,93 $p_1 < 0,005$
	Введення Т-активіну	71,7±5,20	33,3±2,19 $p_2 < 0,05$	38,3±3,35 $p_2 < 0,05$

Таблиця 8

Особливості впливу Т-активіну на показники тканинного протеолізу в мигдалеподібному комплексі пренатально стресованих щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження		Лізіс низько-молекулярних білків (мкг азоальбуміну /г тканини за год)	Лізіс високо-молекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год)	Лізіс колагену (мкг азоколу/г тканини за год)
Інтактні	Контроль	158±8,4	145±8,84	5,8±0,50
	Введення Т-активіну	137±7,29 $p_1 < 0,05$	139±12,42	5,3±0,59
Пренатально стресовані	Пренатальний стрес	142±5,89	155±7,11	5,0±0,47
	Введення Т-активіну	148±9,97	145±9,92	4,2±0,23 $p_2 < 0,005$

вані введенням Т-активіну зміни цих показників теж відрізняються. У контрольних тварин введення препарату спричиняє вірогідні зміни фібринолітичної активності в усіх структурах, однак у перегородці мозку та преоптичній ділянці ці зміни полягали в зростанні всіх показників, у той час як у медіобазальному гіпоталамусі та ядрах мигдалика мало місце їх зниження (за винятком неферментативного фібринолізу в медіобазальному гіпоталамусі, активність якого зростала). На нашу думку це свідчить, що між функціональною активністю тимуса та станом фібрино- й протеолітичної активності існують зворотні зв'язки за принципом як up-, так і down-регуляції, які мають чітку структурну визначеність.

Ще більш неоднозначними є зміни протеолітичної активності, які відбуваються у відповідь на введення Т-активіну. У перегородці мозку (табл.2) лізис низькомолекулярних білків знижувався, високомолекулярних - залишався незмінним, а колагену - зростав. У преоптичній ділянці змін зазнавали два показники - лізис азоказеїну зростав, азоколу - знижувався (табл.4). Зовсім без змін залишалися показники тканинного протеолізу в медіобазальному гіпоталамусі (табл.6), а в мигдалеподібному комплексі мало місце лише зниження лізису азоальбуміну (табл.8).

Таким чином, реакція протеолітичних систем мозку на введення Т-активіну не настільки однозначна, як фібринолітичних.

Пренатальний стрес також мав неоднаковий вплив на досліджені показники. Довготривалої пренатальної модифікації зазнала ферментативна фібринолітична активність у перегородці мозку та мигдалику, ферментативна й неферментативна - у медіобазальному гіпоталамусі. Решта показників залишалися в межах величин, притаманних контрольним тваринам.

У перегородці мозку пренатальний стрес не змінив характеру реагування показників фібринолітичної активності на введення Т-активіну, хоча слід зазначити, що кількісна реакція дещо відрізнялася від контролю. У той же час, незважаючи на відсутність базальних модифікацій, у преоптичній ділянці самців з пренатальним стрес-синдромом реакція досліджуваних показників на тимічні пептиди за кількістю змінених параметрів була більш обмеженою в порівнянні з контрольними тваринами. Значні відмінності в реакції на Т-активін у контрольних та пренатально стресованих тварин мали місце також у медіобазальному гіпотала-

мусі та мигдалику. В ядрах останнього зміни ферментативної фібринолітичної активності навіть носили характер, протилежний тому, який мав місце у контрольних шурів.

Таким чином, пренатальний стрес викликає модифікації показників фібринолітичної активності, вираженість яких стає більш очевидною при навантаженні тимічними пептидами.

Що стосується протеолітичної активності, то в перегородці мозку шурів з синдромом пренатального стресу її конститутивні показники залишалися без змін, проте введення тимічних пептидів індукувало зниження лізису високомолекулярних білків, не притаманного контрольним тваринам.

У преоптичній ділянці пренатальний стрес спричинив зростання базальних величин лізису азоказеїну та зниження лізису азоколу, а введення Т-активіну підтвердило наявність модифікацій у цій структурі, що проявилось зниженням лізису азоальбуміну за відсутності такої реакції в контрольних тварин та пригнічення лізису азоказеїну замість його підвищення в контролі.

Найменший вплив на показники протеолітичної активності пренатальний стрес справляв у медіобазальному гіпоталамусі та мигдалику: у першій структурі мало місце лише деяке пригнічення конститутивного лізису колагену, у другій - введення Т-активіну призводило до зниження цього ж показника на відміну від контрольних тварин, де реакція на препарат була відсутньою.

Отримані дані підтверджують нашу точку зору щодо структурної залежності характеру нейроімунних взаємовідносин - пренатальний стрес має найменш виражений вплив на протеолітичну активність саме в тих структурах, які в контрольних тварин найменше реагують на введення Т-активіну, що свідчить про мінімальну їх залежність від функціонального стану тимуса.

Висновки

1. Пренатальний стрес модифікує окремі конститутивні показники фібринолітичної активності в перегородці мозку, медіобазальному гіпоталамусі, мигдалеподібному комплексі та протеолітичної активності - у преоптичній ділянці й медіобазальному гіпоталамусі.

2. Реакція фібринолітичної активності на введення тимічних пептидів у тварин із пренатальним стрес-синдромом відрізняється від подібної у контрольних тварин у преоптичній ділянці, медіобазальному гіпоталамусі та миг-

далику. Пренатальний стрес модифікує також реакцію протеолітичних систем на введення Т-активіну в перегородці, преоптичній ділянці та мигдалику.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження характеру нейроімунних взаємовідносин при синдромі пренатального стресу є перспективним напрямком вивчення причин виникнення імунологічних порушень, що мають місце за даної патології.

Література. 1. *Ахмаев И.Г., Гриневич В.В.* От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2001. — Т. 131, №2. — С. 22-33. 2. *Буторина О.Г.* Роль тимических пептидов в регуляции овариального морфогенеза // Морфология. — 1994. — Т. 107, № 7. — С. 128-140. 3. *Веремеенко К.Б., Голобородько О.П., Кизим А.А.* Протеолиз в норме и патологии. — К.: Здоров'я, 1988. — 20 с. 4. *Веремеенко К.Н.* Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Лік. справа. — 1994. — №1. — С. 9-13. 5. *Кухарчук О.Л.* Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. ін-т. — Одеса, 1996. — 37 с. 6. *Монастирський В.А.* Коагулопатичні аспекти патогенезу загальнопатологічних процесів // Ж. Акад. мед. наук України. — 2002. — Т. 8, №2. — С. 238-258. 7. *Резников А.Г., Носенко И.Д., Тарасенко Л.В. и др.* Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 1. — С. 30-34. 8. *Houthan C.M., Kauppel R.A., Vintzileos A.M. et al.* The effect of specific hormones on fibrinolysis // Amer. J. Obstetrics and Gynecol. — 1996. — V. 175, N1. — P. 168-172. 9. *Kay G., Tarcic N., Poltyrev T., Weinstock M.* Prenatal stress depresses immune function in rats // Physiol. Behav. — 1998. — V. 65, N.3 — P. 397-402. 10. *Konig J.P., Klippel P.A.* The rat brain. A stereotaxic atlas of forebrain and lower part of the brain stem. — Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. — 162p.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТИМИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ НА СОСТОЯНИЕ ФИБРИНО- И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В СТРУКТУРАХ МОЗГА КРЫС С СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

О. В. Ткачук

Резюме. Пренатальный стресс модифицирует отдельные конститутивные показатели фибринолитической активности в перегородке мозга, медиобазальном гипоталамусе, миндалевидном комплексе и протеолитической активности — в преоптической области и медиобазальном гипоталамусе. Реакция фибрино- и протеолитической активности на введение тимических пептидов у животных с пренатальным стресс-синдромом отличается от таковой у контрольных животных в большинстве исследованных структур.

Ключевые слова: вилочковая железа, лимбико-гипоталамические структуры, пренатальный стресс, фибринолиз, протеолиз.

PECULIARITIES OF THE EFFECT OF THYMIC PEPTIDES ON THE STATE OF THE FIBRINO- AND PROTEOLITIC ACTIVITY IN THE BRAIN STRUCTURES OF THE RATS WITH THE SYNDROM OF PRENATAL STRESS

О. В. Tkachuk

Abstract. Prenatal stress modifies separate constitutive parameters of the fibrinolytic activity in the cerebral septum, mediobasal hypothalamus, amygdaloid complex and the proteolytic activity in the preoptic area and mediobasal hypothalamus. The reaction of the fibrino- and proteolytic activity on the introduction of thymic peptides to the animal with prenatal stress-syndrome differs from the similar one in the control animals in the majority of the structures under study.

Key words: thymus, limbic-hypothalamic structures, prenatal stress fibrinolysis, proteolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. — 2004. — Vol. 3, №3. — P. 85-89.

Надійшла до редакції 15.10.2004