

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

ДОРОШКО ВОЛОДИМИР АНТОНОВИЧ

УДК 616.831 – 005.4 : 612.616.31] – 092.001.6

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РОЛІ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ПЕРЕБІГУ
ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНИХ ПОШКОДЖЕНЬ МОЗКУ В ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ
ГРУП**

14.03.04 — патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль - 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Ткачук Світлана Сергіївна**,
Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри фізіології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Абрамов Андрій Володимирович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Зяблицев Сергій Володимирович**,
Донецький державний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач відділу молекулярно-генетичних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії

Провідна установа: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України,
кафедра патологічної фізіології

Захист відбудеться 24 лютого 2006 р. о 12 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8)

Автореферат розісланий 19 січня 2006 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Найбільш грізним ускладненням церебральної ішемії є розвиток ішемічних інсультів, які складають 80-85% від загальної кількості інсультів (Т.С. Мищенко, 2001; Е.И Гусев, В.И. Скворцова, 2002). Значна розповсюдженість - з одного боку, та той факт, що саме гострі порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом найкраще піддаються терапії за умов своєчасно розпочатого лікування - з іншого (З.А. Суслина и др., 2000; С.М. Виничук, Т.М. Черевко, 2003), робить поглиблене дослідження патогенетичних ланок ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку актуальним і перспективним щодо розробки та удосконалення патогенетичних засобів їх корекції.

Ішемічні інсульти прийнято розглядати як інтегрований комплекс надзвичайно складних метаболічних, гемодинамічних, автоімунних, патобіохімічних та клітинних змін, які розпочинаються в мозку на певній стадії недостатності його кровопостачання (І.С. Магура, 2003; Л.Д. Лук'янова, 2004; Г.Н. Скибо, 2004; С. Li, R.M. Jackson, 2001).

Крім численних морфологічних, біохімічних та електрофізіологічних змін у тканині самого мозку, церебральна ішемія викликає загальну нейрогормональну відповідь, яка є компонентом реакції єдиної нейроімуноендокринної системи. Саме ця реакція забезпечує метаболічну основу компенсаторно-приспосувальних змін, від яких багато в чому залежить перебіг ішемічно-реперфузійних пошкоджень нервової тканини (F. Mauler et al., 2001). Вираженість нейрогормональних перебудов, будучи показником важкості ішемії, в той же час впливає на перебіг патологічного процесу та разом із іншими чинниками визначає його наслідки (И.Е. Гусев и др., 2002).

Однак зусилля більшості дослідників проблеми ішемії зосереджені на вивченні місцевих, церебральних її проявів, і лише поодинокі роботи присвячені ендокринним чинникам. Зокрема, незважаючи на досить давно встановлений факт впливу статевих гормонів на перебіг та наслідки ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку, конкретні патогенетичні ланки, на рівні яких ці ефекти реалізуються, не вивчені, а існуючі дані сповнені протиріч.

Згідно з даними декотрих дослідників, статеві гормони та їх метаболіти мають багато нейропротекторних ефектів (С.А. Frye, М.Е. Rhodes, 2001; S.H. Mellon et al., 2001; М.А. Sader et al., 2001). З іншого боку, є й повідомлення, які свідчать, що ці гормони підвищують чутливість до ішемії шляхом модуляції збудливих ефектів глутамату або модифікації ефектів ГАМК (I. Narukuni et al., 2001; J.M. French-Mullen, K.T. Spence, 2001). Тому питання про їх роль при церебральній ішемії залишається відкритим, що свідчить про актуальність нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті і є фрагментом планової міжкафедральної

наукової роботи “Дослідження порушень водно-електролітного обміну, закономірностей центральних стресіндукованих та ішемічних дисфункцій, паренхіматозно-стромального дисбалансу при ушкодженні внутрішніх органів за умов впливу екологічно несприятливих чинників з розробкою шляхів корекції виявлених патологічних змін” (№ державної реєстрації 0104U009029). У рамках даної тематики автором досліджено роль статевих гормонів сім’яників у перебігу ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Фізіологія людини" 12 березня 2003 року (протокол № 39).

Мета дослідження. З’ясувати механізми участі статевих гормонів сім’яників у перебігу ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку у тварин різних вікових груп на основі порівняльного аналізу окремих патогенетичних ланок пошкоджувальної дії ішемії в контрольних та кастрованих тварин.

Задачі дослідження:

1. З’ясувати вплив неповної глобальної ішемії мозку на рівень прогестерону та тестостерону в плазмі крові щурів різних вікових груп.
2. Дослідити вплив кастрації на вираженість оксидативного стресу (окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів) та стан антиоксидантного захисту в лобній, потиличній частках кори та полях гіпокампа тварин різних вікових груп за умов двобічної каротидної ішемії.
3. Вивчити показники активності тканинного фібринолізу та протеолізу у вказаних структурах мозку за умов каротидної ішемії та дефіциту статевих гормонів сім’яників.
4. Вивчити вплив кастрації та неповної глобальної ішемії мозку на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у лобній, потиличній частках кори та полях гіпокампа тварин різних вікових груп .

Об’єкт дослідження: ішемічно-реперфузійне ураження кори мозку та гіпокампа.

Предмет дослідження: відстрочені наслідки ішемічно-реперфузійного ураження кори мозку та гіпокампа в щурів різних вікових груп за умов дефіциту статевих гормонів.

Методи дослідження:

- імуноферментний (визначення вмісту прогестерону та тестостерону в плазмі крові);
- біохімічний (визначення показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту; інтенсивності неферментативного й ферментативного тканинного фібринолізу; ступеня протеолітичної деградації низько-, високомолекулярних білків та колагену);
- гістохімічний (вивчення інтенсивності флуоресценції катехоламінів).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше виявлено наявність вікових особливостей впливу неповної глобальної ішемії мозку на вміст прогестерону та тестостерону в плазмі крові щурів. Встановлено значні вікові та структурні відмінності конститутивного вмісту

катехоламінів у лобній та потиличній частках кори головного мозку і полях гіпокампа СА1, СА2, СА3. Показано, що ішемічно-реперфузійне пошкодження у всіх досліджених структурах мозку тварин обох вікових груп викликає однаково за спрямуванням, але різну за ступенем вираженості реакцію катехоламінів. Виявлено протилежні ефекти дефіциту статевих гормонів сім'яників на постішемічну інтенсивність флуоресценції катехоламінів у зазначених структурах мозку щурів різних вікових груп. Встановлено, що в більшості випадків кастрація суттєво зменшує інтенсивність ліпопероксидації незалежно від спрямування та вираженості постішемічних змін і віку тварин. Констатовано, що в структурах неокортексу вікові відмінності інтенсивності ліпопероксидації більш виражені щодо постішемічних змін, у полях гіпокампа – стосовно конститутивних показників, а відмінність активності антиоксидантних ферментів була індивідуальною для кожної структури. Продемонстровано вікові особливості постішемічних змін окиснювальної модифікації білків у структурах мозку тварин досліджених вікових груп. Показано різноспрямований характер наслідків кастрації щодо інтенсивності окиснювальної модифікації білків у структурах нової кори та гіпокампа тварин обох вікових груп та відсутність вираженої вікової різниці в реагуванні цих показників на кастрацію. Встановлено індивідуальну структурну реакцію показників активності тканинного фібринолізу та протеолізу на дефіцит статевих гормонів, виявлено відсутність вікової різниці в реагуванні на кастрацію активності тканинного фібринолізу та протеолізу в корі потиличної частки та полі гіпокампа СА2 і чіткі її ознаки в корі лобової частки, полях гіпокампа СА1 та СА3.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота носить фундаментальний характер. Отримані результати розширюють та поглиблюють існуюче уявлення про патогенез відстрочених наслідків ішемічно-реперфузійних пошкоджень, їх вікові та структурні особливості, а також висвітлюють роль статевих гормонів сім'яників у перебігу неповної глобальної ішемії мозку. Встановлені біохімічні та нейрохімічні кореляти дефіциту статевих гормонів конкретизують ті ланки патогенезу ішемічного пошкодження мозку, на які дані гормони мають найбільш виражений вплив.

Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні нормальної та патологічної фізіології, нервових та дитячих хвороб, медичної хімії, ендокринології, у роботі науково-дослідних лабораторій з відповідним науковим спрямуванням, при написанні підручників та монографій із зазначених галузей теоретичної медицини.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр патофізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, Запорізького державного медичного університету, Донецького державного медичного університету імені М. Горького.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено літературний пошук за темою дисертації, експериментальні втручання, статистичну обробку отриманих результатів, написання розділів дисертаційної роботи та публікацій. Формулювання мети, задач дослідження та інтерпретацію отриманих результатів здійснено сумісно з науковим керівником.

Біохімічні, гістохімічні та імуноферментні дослідження виконано за безпосередньою участю дисертанта.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автору належить виконання експериментальних досліджень, статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку.

У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднено на Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті проф. Шостаковської І.В. (Львів, 2002), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Фізіологія регуляторних систем", присвяченій 90-й річниці з дня народження проф. Я.Д. Кіршенבלата (Чернівці, 2003), 58-й та 59-й науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з міжнародною участю "Актуальні проблеми сучасної медицини" (Київ, 2003, 2004), VII Міжнародній науково-практичній конференції "Наука і освіта "2004" (Дніпропетровськ, 2004), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету "Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині" (Харків, 2005), 83-й, 84-й, 85-й підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу БДМУ.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, із них 6 – у фахових наукових журналах, 5 – у матеріалах і тезах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 177 сторінках, ілюстрована 26 таблицями та 18 рисунками. Структура дисертації складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел, який налічує 300 найменувань вітчизняної та зарубіжної літератури, та додатків. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 50 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на безпородних білих самцях щурів віком один та три місяці (всього використано 236 тварин). Усі втручання та забій тварин проводилися паралельно в дослідних та контрольних групах із дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвали Першого національного

конгресу з біоетики (Київ, 2000). Комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол №1 від 13.06.2005р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Вибір віку тварин оснований на даних літератури щодо термінів дозрівання ЦНС, формування основних нейроендокринних регуляторних систем, перебудови мозкового кровообігу та гемодинамічних показників (Г.Б. Вайнштейн, И.А. Журавин, 1996; R. Bauer, J. Koudelova, 1999).

Каротидну ішемію моделювали шляхом 20-хвилинного кліпсування обох загальних сонних артерій. Контрольним тваринам проводили несправжню операцію (розтин шкіри, сепарацію м'язів і виділення судин без порушення в них кровообігу). У частини щурів ішемію викликали через 12 днів після двобічної кастрації. Усі оперативні втручання здійснювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла).

Тварин виводили з експерименту на шосту добу ішемічно-реперфузійного періоду з урахуванням даних літератури щодо морфологічних, біохімічних змін у мозку (Г.Г. Скибо, 2002; A. Schurr, 2001), неврологічного статусу тварин (В.В. Дрозд, 2000) з відстроченими наслідками ішемії-реперфузії.

Вміст тестостерону та прогестерону в плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартних комерційних наборів реактивів фірми "Хьюмен" (Німеччина).

Визначення катехоламінів проводили за методом Фалька-Овмена в модифікації А.Ю. Буданцева (1978). У кожному препараті проводили 50 замірювань флуоресценції в досліджуваних структурах та 50 - фону. Інтенсивність флуоресценції катехоламінів виражали в умовних одиницях.

Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів оцінювали за накопиченням у тканині структур мозку тварин дієнових кон'югатів та малонового альдегіду (В.А. Костюк и др., 1984; И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977). Продукти окиснювальної модифікації білків визначали за вмістом альдегідо- та кетоніопохідних нейтрального й основного характеру (І.Ф. Мещишен, 1998). Стан антиоксидантного захисту в структурах мозку оцінювали за активністю супероксиддисмутази [КФ 1.15.1.1] (R. Fried, 1975; N. Nashikimi, K. Jagi, 1972), каталази [КФ 1.11.1.6] (М.А. Королюк и др., 1988) та глутатіонпероксидази [КФ 1.11.1.9] (І.Ф. Мещишен, 1991).

Тканинну протеолітичну активність визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (К.Н. Веремеєнко и др., 1988), інтенсивність фібринолізу – за лізисом азофібрину (О.Л. Кухарчук, 1996).

При статистичній обробці отриманих даних використано значення середньої арифметичної, стандартної похибки, середньоквадратичного відхилення, критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Конститутивний вміст тестостерону в плазмі крові суттєво не відрізнявся у тварин старшої та молодшої вікової груп (рис.1). У той же час рівень прогестерону в тримісячних щурів був вірогідно вищим. Аналіз наслідків ішемічно-реперфузійного впливу на вміст гормонів не виявив якісних вікових відмінностей, оскільки обидва гормони реагували зниженням як у молодших, так і в старших тварин. Проте кількісна оцінка виявила вищу реакцію на ішемічне втручання з боку прогестерону в тримісячних щурів. На нашу думку, це може свідчити, що отримане постішемічне зниження рівня тестостерону в щурів різного віку має неоднакову природу. Враховуючи, що прогестерон є біохімічним попередником тестостерону та кортикостероїдів, одночасне зниження рівня обох гормонів у тримісячних тварин свідчить про виснаження джерел їх біосинтезу, можливо, за рахунок більш активного утворення кортикостероїдів, яке має місце за умов дії несприятливих чинників.

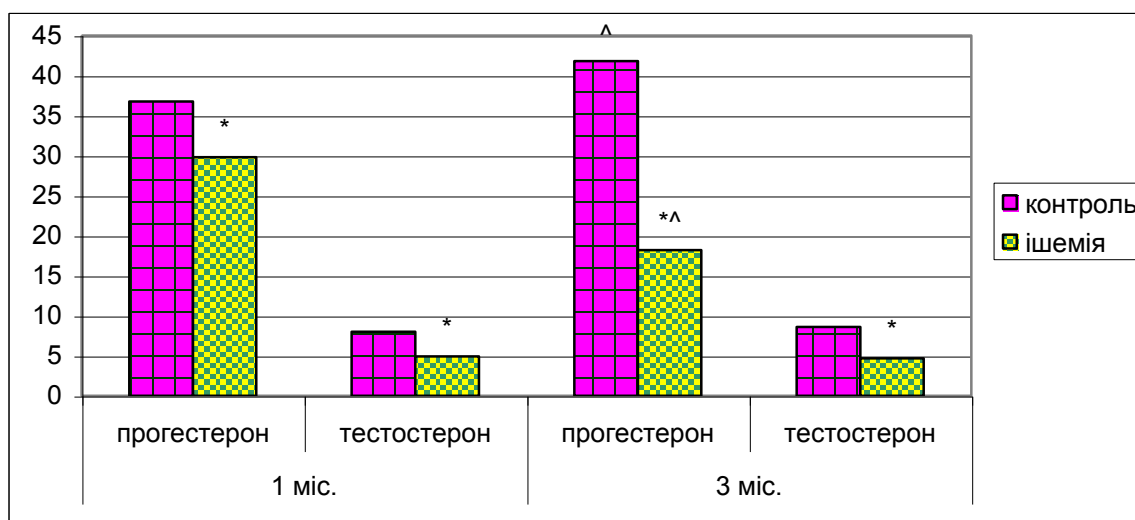


Рис.1. Вплив неповної глобальної ішемії мозку на рівень прогестерону (нмоль/л) та тестостерону (нмоль/л) в плазмі крові одномісячних та тримісячних щурів

Примітки: вірогідність: * - постішемічних змін у порівнянні з контролем; ^ - міжвікової різниці

У тварин молодшої вікової групи зниження рівня тестостерону відбувається на тлі менш значного падіння рівня прогестерону. Це може свідчити про вибіркоче порушення біосинтезу тестостерону, можливо, за рахунок модифікації за даних умов активності відповідних ферментів.

Вивчення механізмів дії стероїдних гормонів на нейрони показало, що часто для досягнення певного ефекту ці гормони та моноаміни можуть діяти разом (Ю.А Андреева и др., 2002)

У наших дослідженнях неповна глобальна ішемія мозку викликала стабільне та суттєве зниження інтенсивності флуоресценції моноамінів у всіх досліджених структурах мозку одномісячних тварин, однак з певними регіонарними особливостями кількісного характеру (рис.

2). Найбільш виражене падіння цього показника мало місце в потиличній частці кори (у 8,2 раза), а найменш виражене – у полі гіпокампа CA1 (в 1,6 раза).

У тварин молодшої вікової групи кастрація значно модифікувала вплив ішемії, до деякої міри нівелюючи його у всіх структурах, за винятком поля гіпокампа CA1. Крім того, дефіцит статевих гормонів суттєво зменшив регіонарні відмінності реакції катехоламінів на ішемію.

У тримісячних тварин інтенсивність флуоресценції катехоламінів значно перевищувала показники у відповідних структурах одномісячних тварин. Реакція на ішемічно-реперфузійне пошкодження в тримісячних тварин носила такий же характер, як і в одномісячних – у всіх структурах мало місце достовірне зниження вмісту катехоламінів. Зберігалася також закономірність щодо ступеня зниження цього показника – у потиличній частці кори воно було найвищим, а в полі CA1 – найменшим, хоча слід зазначити, що в цілому структурні розбіжності були меншими, ніж у молодших тварин.

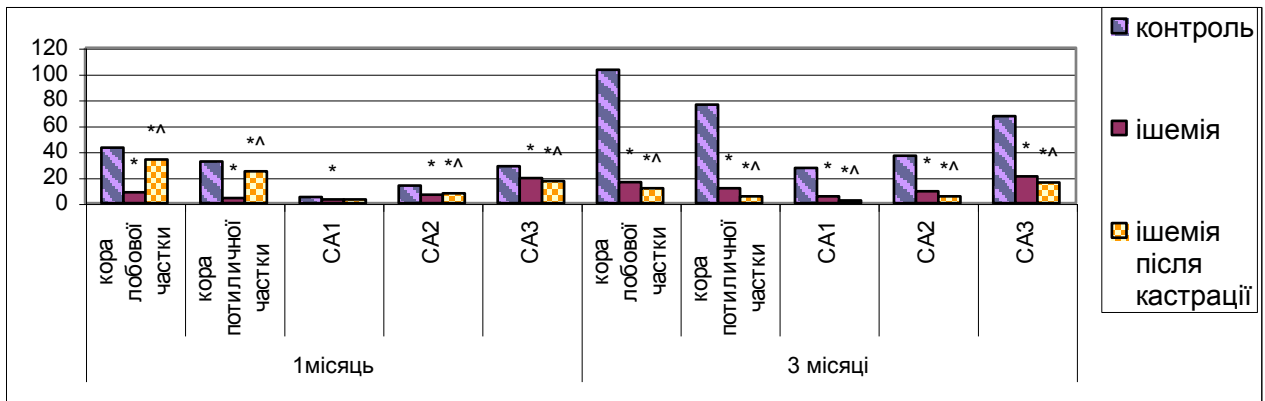


Рис. 2. Вплив двобічної каротидної ішемії на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у структурах мозку одномісячних та тримісячних шурів

Примітки: вірогідність змін у порівнянні: * – з контролем; ^ - з ішемією без кастрації

Основні вікові відмінності впливу ішемії на вміст катехоламінів проявилися у відсутності статевих гормонів сім'яників. На відміну від одномісячних шурів, у тримісячних кастрація посилювала вплив ішемії у всіх досліджених структурах. Ще одна відмінність полягала в тому, що найбільш виражений вплив кастрація мала (після потиличної частки кори) у полі гіпокампа CA1, тобто там, де в одномісячних вплив її був відсутнім.

На нашу думку, отримані вікові особливості можна пояснити тим, що в інфантильних тварин переважають андрогени кори надниркових залоз, які мають нейропротекторний вплив і здатність нормалізувати обмін біогенних амінів у головному мозку після кастрації (Li H., 2001; Н.С. Сапронов, 2003).

Провідна роль у механізмах ішемічного пошкодження нейронів належить внутрішньоклітинному окиснювальному стресу (А.А. Fargoоqui, 1998; И.И. Абрамец, И.В. Комиссаров, 2001; Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001), тому ми дослідили вплив гормонів сім'яників на його показники.

Проведений аналіз показав, що в одномісячних тварин відстрочені наслідки ішемічно-реперфузійних пошкоджень у корі лобової частки полягали в деякому зменшенні ємності антиоксидантного потенціалу за рахунок зниження активності каталази (табл.1).

Таблиця 1

Вплив ішемії та кастрації на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурах мозку одномісячних щурів

| Група спостереження | Вміст | | Активність ферментів | | |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| | дієнових кон'югатів (нмоль/мг) | малонового альдегіду (нмоль/мг) | супероксид-дисмутази (од/хв·мг) | каталази (мкмоль/хв·мг білка) | глутатіон-пероксидази (нмоль / хв·мг) |
| Кора лобової частки | | | | | |
| Контроль | 7,27±0,93 | 3,05±0,37 | 6,70±0,69 | 18,2±2,35 | 4,79±0,50 |
| Ішемія | 6,02±0,51 | 3,07±0,30 | 6,41±0,49 | 11,8±1,84* | 4,16±0,32 |
| Кастрація | 8,42±0,23 [^] | 4,68±0,20* [^] | 3,02±0,17* [^] | 7,17±1,41* [^] | 5,09±0,17 [^] |
| Кора потиличної частки | | | | | |
| Контроль | 7,18±1,26 | 4,75±0,31 | 9,70±0,43 | 15,7±1,28 | 5,95±0,26 |
| Ішемія | 4,44±0,78* | 3,30±0,33* | 7,06±1,16 | 15,4±1,24 | 4,69±0,37* |
| Кастрація | 8,03±0,24 [^] | 4,42±0,20 [^] | 4,01±0,53* [^] | 9,40±1,05* [^] | 5,48±0,13 [^] |
| Поле гіпокампа СА1 | | | | | |
| Контроль | 10,8±1,43 | 5,59±0,23 | 6,31±0,12 | 39,7±1,91 | 8,57±0,43 |
| Ішемія | 11,5±0,61 | 4,95±0,34 | 4,96±0,44* | 33,8±2,21* | 8,12±0,62 |
| Кастрація | 7,95±0,74* [^] | 3,90±0,41* [^] | 4,94±0,37* | 8,51±0,73* [^] | 5,12±0,27* [^] |
| Поле гіпокампа СА2 | | | | | |
| Контроль | 19,8±1,23 | 5,83±0,37 | 5,49±0,56 | 25,1±2,00 | 5,00±0,28 |
| Ішемія | 16,1±1,17* | 5,5±0,40 | 2,67±0,23* | 21,6±2,19 | 4,76±0,40 |
| Кастрація | 9,86±0,84* [^] | 4,40±0,44* [^] | 4,13±0,32* [^] | 7,94±1,03* [^] | 5,17±0,49 |
| Поле гіпокампа СА3 | | | | | |
| Контроль | 31,3±2,25 | 8,66±0,78 | 4,20±0,33 | 30,2±2,34 | 7,22±0,31 |
| Ішемія | 24,7±1,81* | 6,49±0,52* | 3,82±0,35 | 20,12±1,31* | 5,35±0,44* |
| Кастрація | 9,12±1,43* [^] | 4,95±0,49* [^] | 3,63±0,27 | 8,72±1,02* [^] | 5,92±0,21* |

Примітки: вірогідність змін у порівнянні з: * – показниками в контрольних тварин; ^ – показниками після ішемії без кастрації

Постішемичні зміни в кастрованих тварин проявлялися зростанням вмісту дієнових кон'югатів та глутатіонпероксидази в порівнянні з ішемією без кастрації і підвищенням вмісту малонового альдегіду щодо обох контрольних груп, а також суттєвим зниженням активності каталази й супероксиддисмутази, що свідчить про посилення вільнорадикальних реакцій.

У корі потиличної частки ішемія викликала зниження функціонального рівня активності прооксидантно-антиоксидантної системи за рахунок одночасного зменшення інтенсивності ліпопероксидації та активності глутатіонпероксидази, а кастрація повертала постішемичний вміст дієнових кон'югатів і малонового альдегіду до контрольного рівня та значно знижувала активність супероксиддисмутази та каталази.

У полі гіпокампа СА1 ішемія знижувала активність супероксиддисмутази та каталази, а кастрація зменшувала постішемичний вміст обох продуктів ліпопероксидації та ще більш суттєво – активність ферментів антиоксидантного захисту (за винятком супероксиддисмутази).

Постішемичні зміни в полі гіпокампа СА2 полягали в зниженні вмісту дієнових кон'югатів та активності супероксиддисмутази. Кастрація посилювала постішемичні зміни ліпопероксидації та послаблювала вплив ішемії на активність супероксиддисмутази, однак при цьому мало місце надзвичайно виражене пригнічення активності каталази.

У полі СА3 вивлено постішемичне зниження всіх досліджених показників (за винятком активності супероксиддисмутази), яке після кастрації набувало значно більшої виразності.

У тварин старшої вікової групи (табл.2) у корі лобової частки ішемія викликала більш глибокі зміни, ніж в одномісячних, за рахунок зростання інтенсивності ліпопероксидації при менш значному збільшенні активності антиоксидантних ферментів. Ішемія, виконана після кастрації, мала подібний, але менш виражений вплив на показники пероксидного окиснення ліпідів та протилежний (за винятком активності глутатіонпероксидази) – на антиоксидантну активність.

У корі потиличної частки тримісячних щурів ішемія спричиняла надзвичайно виражений приріст продуктів ліпопероксидації при порівняно незначному зростанні активності супероксиддисмутази, що свідчить про значне зміщення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в бік посилення вільнорадикальних процесів. Кастрація значно зменшувала вплив ішемії на приріст продуктів ліпопероксидації, проте викликала зниження антиоксидантної активності (за винятком глутатіонпероксидази).

У полі гіпокампа СА1 тримісячних щурів ішемія знижувала активність каталази та глутатіонпероксидази. Кастрація зменшувала постішемичний вміст дієнових кон'югатів удвічі при значно переважаючому зниженні активності ферментів антиоксидантного захисту.

Ішемічне втручання у полі СА2 збільшувало вміст дієнових кон'югатів та зменшувало активність антиоксидантних ферментів, а кастрація знижувала інтенсивність ліпопероксидації за рахунок обох продуктів, рівень яких ставав навіть нижчим, ніж у контрольних тварин, та викликала зменшення активності каталази. Слід, однак, зазначити, що активність супероксиддисмутази при цьому поверталася до норми.

У полі гіпокампа СА3 тримісячних щурів ішемія не викликала жодних відстрочених змін, проте після кастрації ішемічно-реперфузійне втручання знижувало інтенсивність ліпопероксидації та антиоксидантну активність.

Таким чином, отримані результати свідчать, що постішемичні зміни без кастрації та після кастрації значно відрізняються. Кастрація також значно знижує регіонарні та вікові відмінності реакції структур мозку на ішемію.

Таблиця 2

Вплив ішемії та кастрації на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурах мозку тримісячних щурів

| Група спостереження | Вміст | | Активність ферментів | | |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|
| | дієнових кон'югатів (нмоль/мг) | малонового альдегіду (нмоль/мг) | супероксид-дисмутази (од/хв·мг) | каталази (мкмоль/ хв·мг білка) | глутатіон-пероксидази (нмоль / хв·мг) |
| Кора лобової частки | | | | | |
| Контроль | 5,52±0,59 | 2,50±0,33 | 6,035±0,77 | 13,2±1,00 | 3,25±0,22 |
| Ішемія | 15,4±0,23* | 11,1±0,17* | 6,44±6,57 | 21,6±4,31* | 4,03±0,21* |
| Кастрація | 7,85±0,33*^ | 4,35±0,22*^ | 2,95±0,51*^ | 7,79±0,75*^ | 5,36±0,19*^ |
| Кора потиличної частки | | | | | |
| Контроль | 5,40±0,82 | 3,68±0,36 | 5,62±1,59 | 20,7±5,01 | 4,81±0,29 |
| Ішемія | 40,1±3,54* | 29,2±2,11* | 9,66±1,18* | 19,8±4,33 | 4,42±0,39 |
| Кастрація | 7,80±0,54*^ | 4,69±0,17*^ | 3,82±0,28^ | 7,89±0,97*^ | 5,56±0,24*^ |
| Поле гіпокампа СА1 | | | | | |
| Контроль | 15,6±0,92 | 4,57±0,43 | 5,88±0,49 | 29,2±1,98 | 9,42±0,82 |
| Ішемія | 13,1±1,35 | 4,48±0,31 | 4,95±0,41 | 14,7±1,28* | 7,31±0,47* |
| Кастрація | 7,47±1,05*^ | 4,10±0,27 | 4,10±0,26* | 10,0±1,23*^ | 5,24±0,47*^ |
| Поле гіпокампа СА2 | | | | | |
| Контроль | 11,6±1,20 | 6,53±0,52 | 5,08±0,45 | 42,0±3,17 | 8,83±0,72 |
| Ішемія | 15,9±0,95* | 5,24±0,50 | 3,12±0,32* | 21,5±1,22* | 4,33±0,32* |
| Кастрація | 8,32±0,75*^ | 3,34±0,24*^ | 5,32±0,17^ | 6,39±0,84*^ | 4,65±0,21* |
| Поле гіпокампа СА3 | | | | | |
| Контроль | 23,2±2,41 | 5,38±0,41 | 4,31±0,40 | 13,5±1,09 | 5,10±0,46 |
| Ішемія | 22,3±1,09 | 5,59±0,34 | 4,74±0,35 | 13,9±1,12 | 4,11±0,34 |
| Кастрація | 7,69±0,78*^ | 3,86±0,35*^ | 3,38±0,66*^ | 6,29±1,28*^ | 4,87±0,26 |

Примітки: вірогідність змін у порівнянні з: * – показниками в контрольних тварин; ^ – показниками після ішемії без кастрації

Можна думати, що в некастрованих тварин вікова різниця пояснюється переважанням в одномісячних щурів статевих стероїдів надниркових залоз, метаболічна дія яких дещо відрізняється від сім'яникових гормонів. Після кастрації в дорослих тварин має місце компенсаторне підвищення синтезу та секреції статевих гормонів надниркових залоз (М.П.Чернышева, 1995), що повинно нівелювати вікову реакцію на несприятливі чинники.

Вільнорадикальні пошкодження за умов ішемії-реперфузії не обмежуються процесами пероксидного окиснення ліпідів. Важливу роль у перебігу патологічних процесів у ЦНС відіграє окиснювальна модифікація білків (С.С. Ткачук та ін., 2003), яка є однією з важливих ланок патогенезу ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку. Незважаючи на це, вікові особливості стану вільнорадикального окиснення білків у пізньому постішемичному періоді та вплив на них дефіциту статевих гормонів сім'яників практично не досліджені.

Нами встановлено (рис. 3), що неповна глобальна ішемія мозку в щурів молодшої вікової групи призвела до вірогідного зростання вмісту продуктів альдегідо- та кетоніпохідних нейтрального й основного характеру в корі лобової частки та нейтрального характеру – в корі потиличної частки.

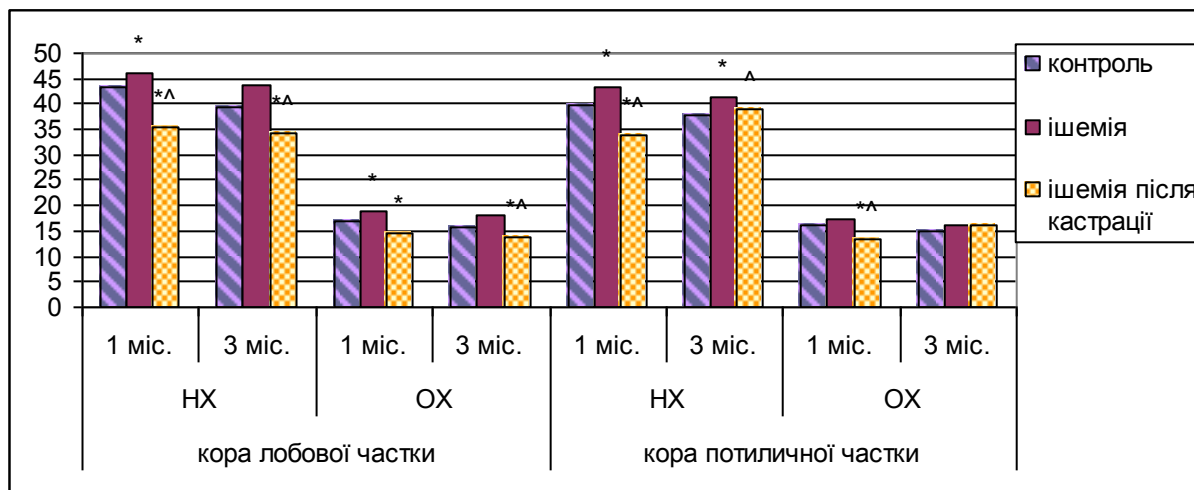


Рис.3. Вплив кастрації на постішемичні зміни вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків у корі мозку тварин різного віку ($M \pm m$, $n=8$)

Примітки: вміст альдегідо- та кетоніпохідних: НХ – нейтрального характеру (о.о.г./ г білка), ОХ – основного характеру (о.о.г./г білка); зміни, достовірні у порівнянні: * – з контролем; ^ - з ішемією без кастрації

Кастрація мала значний вплив на наслідки ішемії. Він проявився зниженням вмісту всіх продуктів в обох зонах кори не лише в порівнянні з ішемією, але й з контролем. У потиличній корі

зменшення вмісту продуктів основного характеру відбулося незважаючи на те, що ішемія без кастрації ніяких змін не викликала.

У корі лобової частки тварин тримісячного віку ішемія не мала впливу на досліджувані показники, а кастрація знову ж таки викликала їх зниження в порівнянні як із контролем, так і з ішемією. У потиличній корі тварин цієї вікової групи ішемія викликала зростання альдегідо- та кетоніпохідних нейтрального характеру, а кастрація запобігала розвитку цих змін.

Незважаючи на те, що ішемія знижувала вміст динітрофенілгідразонів основного характеру в полі СА1 тварин молодшої вікової групи, за умов дефіциту статевих гормонів ішемічний вплив спричиняв виражений приріст цього показника до значень навіть вищих, ніж у псевдооперованих тварин (рис. 4).

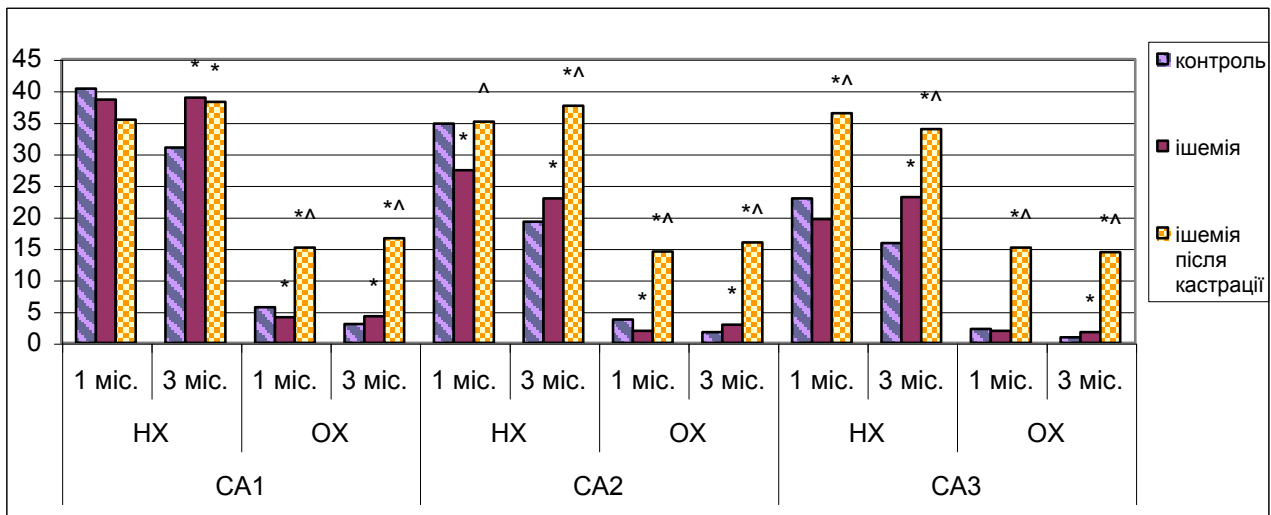


Рис.4. Вплив кастрації на постішемічні зміни вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків у полях гіпокампа щурів різного віку ($M \pm m$, $n=8$)

Примітки: вміст альдегідо- та кетоніпохідних: НХ – нейтрального характеру (о.о.г./г білка), ОХ – основного характеру (о.о.г./г білка); достовірність змін у порівнянні: * – з контролем; ^ - з ішемією без кастрації

У тримісячних щурів ішемія мала протилежний вплив – вміст всіх альдегідо- та кетоніпохідних вірогідно перевищував контрольні показники. Кастрація не впливала на постішемічний вміст продуктів нейтрального характеру та значно поглиблювала постішемічні зміни продуктів основного характеру.

У полі СА2 щурів молодшої вікової групи вплив ішемії на вміст всіх продуктів окиснювальної модифікації білків був пригнічувальним. Дефіцит статевих гормонів запобігав розвитку постішемічних змін продуктів нейтрального характеру, проте викликав дуже виражений приріст продуктів основного характеру, який перевищував контрольні та постішемічні величини.

У тримісячних тварин у цій зоні гіпокампа ішемія викликала приріст вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків, а кастрація значно посилювала цей вплив.

Вірогідних постішемичних змін вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків у полі СА3 тварин молодшої вікової групи не спостерігалося, а створення дефіциту статевих гормонів сім'яників призвело до їх вираженого накопичення. У даній структурі тримісячних тварин ішемія викликала зростання вмісту динітрофенілгідразонів як нейтрального, так і основного характеру, а кастрація значно посилювала ці зміни.

Між активністю ферментів обмеженого тканинного фібринолізу і протеолізу та гормональним статусом організму існує тісний взаємозв'язок (Б.И. Кузник и др., 2004). Враховуючи, що ішемія мозку впливає на рівень статевих гормонів, логічно очікувати на наявність взаємозв'язку між їх вмістом та станом тканинного фібринолізу й протеолізу.

Нами встановлено, що в корі лобової частки одномісячних щурів кастрація запобігала постішемичним змінам фібринолітичної активності, проте в 1,3 раза посилювала вплив ішемії на лізис колагену. У тварин тримісячного віку дефіцит сім'яникових гормонів викликав постішемичне зростання сумарної, неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності в 1,6, 1,8, 1,5 раза, незважаючи на те, що ішемія без кастрації не впливала на ці показники. Кастрація поглиблювала (в 1,4 раза) постішемичні зміни лізису азоколу.

У потиличній корі наслідки ішемії без кастрації полягали лише в зниженні лізису колагену (у 2,1 раза) у тварин молодшої вікової групи. Кастрація значно посилювала відстрочені наслідки ішемії в даному відділі мозку. В одномісячних тварин це проявлялося зростанням сумарної, неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності в 2,0, 2,2 та 1,9 раза та ще більш значним, ніж після контрольної ішемії, зниженням лізису азоколу (у 5,1 раза). У тримісячних тварин зміни носили тотальний характер і полягали в зростанні у 2,6, 2,9, 2,5 раза сумарного, неферментативного і ферментативного фібринолізу та в 1,3, 1,4, 2 рази лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколу.

Постішемичне зниження фібринолітичної активності в полі гіпокампа СА1 тварин обох вікових груп після кастрації змінювалося зростанням. В одномісячних щурів кастрація не впливала на постішемичні зміни лізису низькомолекулярних білків, повертала до норми лізис азоказеїну та знижувала лізис колагену не лише стосовно ішемії (у 2 рази), але й у порівнянні з контролем (в 1,6 раза). У тримісячних тварин кастрація нівелювала вплив ішемії на лізис азоальбуміну та суттєво посилювала ішемичний вплив на лізис азоколу, який набував значення, нижчого від контрольного у 2,5 раза.

Надзвичайно виражений вплив на перебіг ішемії кастрація мала в полі гіпокампа СА2 тварин обох вікових груп. Фібринолітичну активність, знижену ішемією в 1,3, 1,5, 1,9 раза для сумарного, неферментативного та ферментативного фібринолізу в одномісячних щурів та

незмінена – у тримісячних, ішемія на тлі зниження рівня статевих гормонів сім'яників підвищувала. Характерно, що після кастрації ці показники значно перевищували навіть ті, які мали місце в інтактних тварин. Що стосується протеолізу, то сама ішемія майже не впливала на його вираженість, однак аналогічне втручання на тлі дефіциту статевих гормонів сім'яників спричинило активацію лізису азоказеїну, азоальбуміну та азоколу в 2,1, 1,6, 1,3 раза в одномісячних щурів та азоальбуміну і азоказеїну в 1,9 та 1,6 раза – у тримісячних.

У полі гіпокампа СА3 одномісячних щурів кастрація нівелювала вплив ішемії на сумарну та неферментативну активність та в 1,7 раза підвищувала ферментативний фібриноліз. Ні в контрольних, ні в кастрованих тварин старшої вікової групи ішемічне втручання не мало впливу на ці показники. Вплив кастрації на постішемічну протеолітичну активність полягав у зростанні лізису низько-, високомолекулярних білків та колагену в 2,3, 1,9, 1,6 раза в одномісячних щурів та в 1,8, 1,5, 1,8 раза – у тримісячних.

Отримані результати свідчать, що дефіцит статевих гормонів має неоднозначний вплив на постішемічні зміни фібрино- та протеолітичної активності, зумовлені неповною глобальною ішемією мозку. Він залежить від віку тварин та структури мозку.

Таким чином, сукупність отриманих даних не залишає сумнівів щодо тісних взаємозв'язків між рівнем статевих гормонів сім'яників і наслідками ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку та наявності їх вікових особливостей.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне та експериментальне узагальнення даних щодо вікових особливостей нейрохімічних та біохімічних механізмів участі статевих гормонів у розвитку відстрочених наслідків неповної глобальної ішемії мозку в щурів.

1. Неповна глобальна ішемія мозку знижує вміст прогестерону (в 1,2 та 2,2 раза, $p < 0,05$) та тестостерону (в 1,4 та 1,7 раза, $p < 0,05$) у плазмі крові одномісячних та тримісячних щурів відповідно, що свідчить про вищу чутливість статевих гормонів до ішемії-реперфузії мозку у тварин старшої вікової групи.

2. Ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку характеризується зниженням інтенсивності флуоресценції катехоламінів у 5,1, 8,2, 1,5, 2,1, 1,5 раза в лобовій, потиличній частках кори, полях гіпокампа СА1, СА2, СА3 одномісячних тварин та в 3,4, 6,3, 1,2, 1,1 раза в лобовій, потиличній частках кори, полях гіпокампа СА2, СА3 тримісячних щурів.

3. Кастрація значно послаблює вплив ішемії на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у досліджених структурах мозку одномісячних тварин та посилює наслідки ішемії щодо вмісту катехоламінів у тримісячних. За відсутності статевих гормонів сім'яників структурні відмінності

реакції катехоламінів мозку на ішемію в одномісячних тварин майже зникають, а в тримісячних - значно посилюються.

4. В одномісячних щурів ішемія, виконана після кастрації, підвищує вміст дієнових кон'югатів та малонового альдегіду в 1,4, 1,5 та 1,8, 1,3 раза в корі лобової та потиличної часток відповідно при одночасному зниженні в цих структурах активності супероксиддисмутази та каталази в 2,1, 1,7 та 1,8, 1,6 раза ($p < 0,005$ у всіх випадках) порівняно з показниками при ішемії без кастрації. У всіх полях гіпокампа ішемія на тлі дефіциту статевих гормонів сім'яників призводить до зниження вмісту обох продуктів ліпопероксидації та активності більшості ферментів антиоксидантного захисту стосовно не лише постішемичних, але й конститутивних показників.

5. У тримісячних щурів ішемія після кастрації зменшує вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність більшості антиоксидантних ферментів не лише в тих структурах, де вони зазнавали змін внаслідок ішемії без кастрації, але й у тих, де постішемичних змін не спостерігалось, що свідчить про перехід за цих умов прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу на більш низький рівень функціонування.

6. У корі лобової частки тварин обох вікових груп та потиличної частки одномісячних щурів ішемія після кастрації достовірно знижує вміст продуктів окиснювальної модифікації білків основного та нейтрального характеру в порівнянні як з ішемією без кастрації, так і з конститутивними показниками. У всіх полях гіпокампа ішемія на тлі дефіциту статевих гормонів сім'яників підвищує вміст продуктів окиснювальної модифікації білків незалежно від спрямування й вираженості змін при ішемії без кастрації та віку тварин.

7. За показниками фібрино- та протеолітичної активності більшою чутливістю до ішемії-реперфузії характеризуються структури мозку щурів молодшої вікової групи.

8. Кастрація нівелює (частково або повністю) наслідки ішемії щодо стану фібрино- та протеолітичної активності в корі лобової частки та полі СА3 тварин молодшої вікової групи, посилює вплив ішемії в корі потиличної частки тварин обох вікових груп та лобової – тримісячних, і спричиняє появу якісно нової реакції в полях гіпокампа СА1 і СА2 тварин обох вікових груп.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дорошко В.А. Вплив статевих гормонів на інтенсивність флуоресценції моноамінів в окремих структурах мозку щурів // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.ІІІ, № 2, Ч. 1. – С. 163-164.

2. Дорошко В.А. Експериментальне обґрунтування ролі статевих гормонів у постішемичній реорганізації показників фібринолізу та протеолізу у структурах мозку щурів

різного віку // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2004. – Вип. 23. – С. 14-18.

3. Дорошко В.А., Ткачук С.С. Роль статевих гормонів у постішемичній дизрегуляції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в структурах мозку щурів різного віку // Таврический медико-биологический вестник.– 2004.– Т. 7, № 4.– С. 52-56. (Здобувач самостійно виконав експериментальну частину роботи, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

4. Дорошко В.А. Модифікація постішемичного рівня окиснювальної модифікації білків у структурах мозку щурів дефіцитом статевих гормонів та її вікові особливості // Буковинський медичний вісник. –2004. – Т. 8, № 3-4. – С. 273-276.

5. Дорошко В.А., Ткачук С.С., Злотар О.В. Вікові особливості впливу неповної глобальної ішемії мозку на вміст тестостерону та прогестерону в плазмі крові самців щурів // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. III, № 4.– С. 24-26. (Здобувачем самостійно проведено експериментальні втручання, статистичну обробку та підготовку матеріалів до друку).

6. Дорошко В.А., Мислицький В.Ф., Ткачук С.С. Роль статевих гормонів у постішемичній реакції катехоламінергічних систем певних структур мозку тварин різних вікових груп // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. IV, № 2. – С. 29-31. (Здобувач самостійно здійснив дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

7. Дорошко В.А. Онтогенетичні особливості перебігу постішемичного періоду при гострій каротидній ішемії // Матеріали Міжнародної конференції, присвяченої пам'яті проф. Шостаковської І.В.– Львів, 2002.– С. 58.

8. Дорошко В.А. Реорганізація проокисно-антиоксидантного гомеостазу як прояв відстрочених наслідків неповної глобальної ішемії головного мозку // Тези 58 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з міжнародною участю "Актуальні проблеми сучасної медицини". – Київ, 2003. – С. 89.

9. Дорошко В.А. Роль статевих гормонів у реалізації ішемічно-реперфузійних пошкоджень деяких структур мозку за показниками тканинного протеолізу та фібринолізу // Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції "Наука і освіта "2004". – Т. 54. "Фізіологія людини та тварин". – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004. – С. 24-25.

10. Дорошко В.А. Чутливість деяких структур мозку до ішемічно-реперфузійного пошкодження в залежності від рівня статевих гормонів в організмі // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету "Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині". – Харків, 2005. – С. 61.

11. Дорошко В.А. Вікові особливості впливу статевих гормонів на стан моноамінергічних систем мозку // Тези 59-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця "Актуальні проблеми сучасної медицини". – Київ, 2005. – С. 121-122.

АНОТАЦІЯ

Дорошко В.А. Експериментальне обґрунтування ролі статевих гормонів у перебігу ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку в щурів різних вікових груп. — Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2006 р.

Дисертація присвячена вивченню вікових особливостей нейрохімічних та біохімічних механізмів участі статевих гормонів сім'яників у розвитку відстрочених наслідків неповної глобальної ішемії мозку в щурів.

У тварин двох вікових груп досліджено вплив ішемії-реперфузії на вміст прогестерону та тестостерону в плазмі крові, а також вплив кастрації на постішемічні показники інтенсивності флуоресценції катехоламінів, стану пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, активності ферментів антиоксидантного захисту, фібрино- та протеолітичної активності в корі лобової і потиличної часток, полях гіпокампа СА1, СА2, СА3.

Доведено, що постішемічне зниження вмісту прогестерону та тестостерону в плазмі крові щурів різних вікових груп має кількісні відмінності та здійснюється шляхом різних механізмів. Встановлено, що дефіцит статевих гормонів викликає значну перебудову реакції досліджених структур мозку на ішемічно-реперфузійні пошкодження. На вікові відмінності постішемічної інтенсивності флуоресценції катехоламінів кастрація має посилюючий вплив, а процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків - послаблюючий.

Отримані дані поглиблюють розуміння вікових особливостей перебігу ішемічно-реперфузійних пошкоджень головного мозку та деталізують роль статевих гормонів сім'яників у цих процесах.

Ключові слова: каротидна ішемія, статеві гормони, кора мозку, гіпокамп, вікові особливості.

АННОТАЦИЯ

Дорошко В.А. Экспериментальное обоснование роли половых гормонов в течении ишемически-реперфузионных повреждений мозга у крыс различных возрастных групп. — Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2006 г.

Диссертация посвящена изучению возрастных особенностей нейрохимических и биохимических механизмов участия половых гормонов семенников в развитии отсроченных последствий неполной глобальной ишемии мозга у крыс.

Исследование проведено на 236 самцах беспородных белых лабораторных крыс. Неполную глобальную ишемию мозга моделировали путем двустороннего 20-минутного наложения клипс на общие сонные артерии. Дефицит половых гормонов создавали двусторонней кастрацией. Ишемическое воздействие осуществляли через 12 дней после кастрации.

У крыс разного возраста изучали влияние ишемии на содержание прогестерона и тестостерона в плазме крови. Оценку отсроченных последствий ишемии-реперфузии и влияние на них кастрации осуществляли по показателям интенсивности флуоресценции катехоламинов, интенсивности липопероксидации и окислительной модификации белков, активности ферментов антиоксидантной защиты, показателей тканевой фибрино- и протеолитической активности в коре лобной и затылочной долей, полях гиппокампа CA1, CA2, CA3 животных различных возрастных групп (один и три месяца).

Показано, что конститутивное содержание прогестерона в плазме крови имеет возрастные отличия. Ишемически-реперфузионные влияния приводят к существенному снижению уровня прогестерона и тестостерона у животных обеих возрастных групп, однако реактивность гормонов выше у трехмесячных животных. Получены свидетельства отличий в механизмах индуцибельной секреции тестостерона.

Конститутивные показатели интенсивности флуоресценции катехоламинов во всех исследованных структурах мозга были выше у трехмесячных животных. Ишемия-реперфузия вызывала выраженное тотальное снижение данного показателя в мозге животных обеих возрастных групп с явным количественным преобладанием изменений у трехмесячных животных. Большой чувствительностью к данному вмешательству характеризовались корковые отделы мозга.

Кастрация оказывала разнонаправленное влияние на интенсивность флуоресценции катехоламинов, усугубляя эффект ишемии у трехмесячных животных и уменьшая его у крыс младшей возрастной группы. В мозге животных последней группы кастрация также нивелировала структурные отличия постишемической реорганизации катехоламинергической реакции, в то время как у трехмесячных крыс эти отличия существенно усиливались.

Сравнительный анализ конститутивных показателей интенсивности липопероксидации показал ее явное преобладание в структурах гиппокампа по сравнению с неокортексом у животных обеих возрастных групп. Возрастные отличия конститутивных показателей

пероксидного окисления липидов более выражены в гиппокампе, а постишемические - в корковых структурах. Активность антиоксидантных ферментов (конститутивная и индуцибельная) у животных разного возраста характеризовалась значительными структурными колебаниями.

В условиях дефицита половых гормонов семенников постишемические изменения липопероксидации и антиоксидантной защиты значительно уменьшаются у животных обеих возрастных групп. Этот эффект кастрации не зависит от направления и выраженности постишемических изменений.

Конститутивное содержание основных и нейтральных продуктов окислительной модификации белков характеризовалось выраженными возрастными особенностями практически во всех исследованных структурах мозга - более высокие показатели обнаружены у одномесечных животных. Эти различия практически исчезали вследствие ишемически-реперфузионного воздействия.

В корковых структурах и поле гиппокампа СА1 независимо от возраста кастрация вызывала противоположные по отношению к ишемии изменения содержания продуктов нейтрального и основного характера, в большинстве случаев приближая его к контрольным показателям. В полях гиппокампа СА2 и СА3 крыс младшей возрастной группы дефицит половых гормонов также оказывал противоположный эффект, однако вследствие многократного увеличения содержания модифицированных белков их уровни значительно превышали контрольные. У трехмесячных животных кастрация усиливала эффекты ишемии.

Показатели фибрино- и протеолитической активности обладали большей устойчивостью к ишемии у животных старшего возраста. Влияние кастрации на данные параметры существенно зависело от структуры и возраста животных и колебалось от протекторного до усиливающего влияние ишемии.

По совокупности изученных показателей сделан вывод, что дефицит половых гормонов существенно изменяет чувствительность исследованных структур мозга к ишемически-реперфузионным повреждениям, характер которых в значительной мере определяется возрастом животных.

Полученные результаты углубляют понимание возрастных особенностей течения ишемически-реперфузионных повреждений головного мозга и детализируют роль половых гормонов семенников в этих процессах.

Ключевые слова: каротидная ишемия, половые гормоны, кора мозга, гиппокамп, возрастные особенности.

ANNOTATION

Doroshko V.A. Experimental Substantiation of the Role of the Sexual Hormones in the Course of Ischemic-Reperfusion Brain Lesions in Rats of Diverse Age Groups. – Manuscript.

The thesis for obtaining the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.03.04 – Pathologic Physiology. – I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Ukraine's THP, Ternopil, 2006.

The dissertation deals with a study of age-related peculiarities of the neurochemical and biochemical mechanisms of the participation of the testicular sex hormones in the development of delayed after-effect of incomplete cerebral global ischemia in rats. In rats of two age groups the effect of ischemia-reperfusion on blood plasma progesterone and testosterone content, as well as the influence of castration on the postischemic parameters, the intensity of the catecholamine fluorescence, the state of lipid peroxidation, protein oxidative modification, the activity of the enzymes of antioxidant protection, fibrino- and proteolytic activity in the cortex of the frontal and occipital portions, hippocampal fields CA1, CA2, CA3 have been investigated. It has been corroborated that a postischemic decrease of the blood plasma progesterone and testosterone content in rats of diverse year classes has quantitative distinctions and is implemented via different mechanisms. It has been established that sex hormones deficiency brings on a considerable change of the reaction of the brain structures under study and ischemic-reperfusion lesions. Castration exerts a potentiating effect on age-specific distinctions postischemic intensity of catecholamine fluorescence and reducing effect on the processes of lipid peroxidation and protein oxidative modification. The obtained findings extend the understanding of the age-related peculiarities of the course of ischemic-reperfusion brain lesions and detail the role of sex hormones in these processes.

Key word: carotid ischemia, sex hormones, cerebral cortex, hippocamp, age peculiarities.