

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

**ОЛІЙНИК ЛЮДМИЛА ДМИТРІВНА**

УДК 616.45 – 001.1/3 – 055

**СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ  
РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ТА СТРЕС-РЕАКТИВНОСТІ ПРИ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПРЕНАТАЛЬНОМУ СТРЕС-СИНДРОМІ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**дисертації на здобуття наукового ступеня**  
**кандидата медичних наук**

Тернопіль - 2007

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, член-кореспондент НАН і АМН України, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Резніков Олександр Григорович**, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації;

доктор медичних наук, доцент **Хара Марія Романівна**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, завідувач кафедри патологічної фізіології.

**Провідна установа:** Донецький державний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, кафедра патологічної фізіології

Захист відбудеться 28 вересня 2007 р. о 14 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 16 серпня 2007 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Активне вивчення ролі епігенетичних факторів у порушенні програми індивідуального розвитку організму дозволило вивести пренатальний стрес на одне з перших місць серед причин подібної патології. Не спричиняючи макроанатомічних змін, стрес, якого зазнають вагітні самки упродовж останньої третини вагітності, призводить до численних нейрохімічних, ендокринних, імунологічних та патобіохімічних порушень, сукупність яких прийнято називати синдромом пренатального стресу (А.Г. Резников и др., 2000; A.Reznikov et al., 2005; J.S.Lonstein et al., 2001; L.A.Welberg, J.R.Seckl, 2001).

Грунтовне вивчення патогенетичних механізмів розвитку цього синдрому дозволили акад. О.Г.Резникову сформулювати оригінальну теорію, за якою дана патологія розглядається як результат порушення гормонально-медіаторного імпринтингу (A.Reznikov, 1994; О.Г.Резников, 1998; О.Г. Резников та ін., 2006). Згідно з цією теорією в перинатальному періоді онтогенезу програмують нормальний розвиток нейроендокринних регуляторних систем чинники мікрооточення, зокрема, гормони та нейротрансмітери, а гормон-медіаторний дисбаланс у мозку під час критичних періодів його розвитку може змінити індивідуальну програму формування нейроімуноендокринної відповіді організму на дію стресорів.

Визначення ролі несприятливих чинників у патогенезі перинатальних порушень стану центральної нервової системи та їх профілактика, пошуки достовірних критеріїв віддалених прогнозів фізичного та психічного розвитку дитини, вибір патогенетично виправданих засобів корекції знаходяться в центрі уваги патофізіологів, акушерів та неонатологів, об'єднуючи їх зусилля в єдиній меті – народження здорової дитини.

**Актуальність теми.** Незважаючи на багатолітню історію вивчення, у проблемі патогенезу та профілактики синдрому пренатального стресу залишається багато незрозумілого та протирічного. Всупереч значному прогресу неонатальних технологій та достатньо обширному спектру діагностичних можливостей, своєчасний діагноз синдрому пренатального стресу майже не здійснюється, а констатація віддалених його наслідків, на жаль, не дозволяє ефективно їм протидіяти. Причина цього полягає в тому, що дана патологія має субклінічний перебіг, а її симптоми маніфестують у більш зрілому віці у вигляді порушень різних видів поведінки, зокрема, статевої, адаптивної, обмежень компенсаторно-приспосувальних можливостей, розвитку вторинних імунодефіцитних станів (G.Kay et al., 1998; D.J. Dudley, 1999; A.Reznikov et al., 1999; R.W.Rhees et al., 1999; В.П. Огурцов и др., 2004; D.C.Gerardin et al., 2005; Н.Д.Носенко, 2006).

Принципові відмінності функціонування систем життєзабезпечення за умов патології в осіб різної статі (П.А.Вундер и др., 1999; Н.Д.Носенко, 2006; М.Р.Хара, 2006) спонукають до пошуків ендогенних механізмів більшої витривалості тієї чи іншої статі до коливань ендо- та екзогенного

характеру, адже відомі на сьогоднішній день статеві особливості реагування, на жаль, не дозволяють віднайти надійні фізіологічні засоби посилення резистентності до дії несприятливих чинників. Водночас, інтенсивне зростання кількості дітей із прихованими формами пре- і перинатальної патології центральної нервової системи (Ю.И.Барашнев, 1999; Н.А.Соколова и др., 2002; R.Berger, Y.Garnier, 2000) спонукає до активного пошуку її причин та механізмів, а всі роботи, спрямовані на вивчення патогенетичних ланок розвитку довготривалих наслідків дії несприятливих чинників у період раннього онтогенезу, є вкрай необхідними та актуальними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті та є фрагментом планової міжкафедральної фундаментальної 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 01049U009029). У рамках даної тематики автором досліджено статеві особливості дизрегуляції репродуктивної функції та стрес-реактивності в щурів із синдромом пренатального стресу. Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Буковинської державної медичної академії (протокол № 3 від 28.10.2004 року) та Проблемною комісією МОЗ України "Патологічна фізіологія та імунологія" 26 січня 2005 року (протокол № 41).

**Мета дослідження.** З'ясувати деякі невідомі раніше статеві особливості патогенезу порушення нейроендокринної регуляції репродуктивної функції та стрес-реактивності в щурів із синдромом пренатального стресу.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості ГАМК-ергічної регуляції секреції статевих гормонів та лютропіну в щурів із синдромом пренатального стресу різної статі.
2. Дослідити статеві особливості вмісту циклічних нуклеотидів у лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку щурів із пренатальним стрес-синдромом.
3. Вивчити вплив пренатального стресу на конститутивні та стрес-індуковані показники інтенсивності вільнорадикальних процесів (окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів) та антиоксидантного захисту в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку самців та самок щурів.
4. Проаналізувати вплив пренатального стресу на показники фібрино- та протеолітичної активності в структурах мозку щурів різної статі.

*Об'єкт дослідження:* статеві особливості патогенетичних ланок синдрому пренатального стресу.

*Предмет дослідження:* структурно-функціональна дизрегуляція репродуктивної функції та

стрес-реактивності в щурів різної статі із синдромом пренатального стресу.

*Методи дослідження:* для реалізації задач дослідження використано наступні методи:

- радіоімунний (визначення вмісту тестостерону, естрадіолу, прогестерону, цАМФ, цГМФ);
- біологічний (визначення вмісту біологічно активного лютропіну);
- біохімічні (визначення вмісту дієнових кон'югатів, малонового альдегіду, активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, продуктів окиснювальної модифікації білків, інтенсивності тканинного сумарного, неферментативного, ферментативного лізису азофібрину, протеолітичної деградації низько-, високомолекулярних білків та колагену);
- математичні (статистична обробка одержаних результатів).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Внаслідок проведених досліджень вперше встановлено роль пренатального стресу в модифікації ГАМК-ергічної регуляції секреції лютропіну та тестостерону в самців, естрадіолу та прогестерону – у самок. Шляхом застосування агоністів рецепторів ГАМК показано, що стрес матері упродовж останнього триместру вагітності призводить до втрати стимулювальних ефектів ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів на вміст у плазмі крові самців лютропіну та тестостерону, зменшення впливу цього типу рецепторів на секрецію естрадіолу в самок. Гальмівний вплив ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів на секрецію лютропіну та тестостерону під впливом пренатального стресу в самців також зникає, а в самок – посилюється щодо зниження вмісту в плазмі прогестерону та виникає відсутній у контрольних тварин вплив на вміст естрадіолу. Уперше показано, що центральні ефекти серотоніну щодо зменшення вмісту в плазмі крові лютропіну і тестостерону в контрольних самців та естрадіолу в контрольних самок під впливом пренатального стресу втрачаються. Виявлено наявність статевого диморфізму вмісту та розподілу в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку циклічних нуклеотидів та продемонстровано фемінізуючий вплив пренатального стресу на вміст цГМФ у перегородці мозку самців, втрату статевого диморфізму вмісту цАМФ, цГМФ і циклазного індексу в медіобазальному гіпоталамусі та мигдалеподібному комплексі. Встановлено, що в структурах мозку контрольних самок порівняно із самцями значно переважає вміст продуктів ліпопероксидації, активність антиоксидантних ферментів. Наслідки пренатального стресу щодо досліджених показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу також різноманітніші та суттєвіші в самок. За рахунок цих змін відбувається часткова втрата або зміна характеру статевого диморфізму параметрів вільнорадикального окиснення ліпідів. Показано, що незважаючи на більш високий вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у всіх досліджених структурах мозку контрольних самок порівняно із самцями, пренатальний стрес на ці показники вільнорадикальних процесів мав суттєвіший вплив у мозку самців. Імобілізація тварин із синдромом пренатального стресу також спричиняла більш тяжкі порушення окиснювальної модифікації білків у мозку самців. Уперше продемонстровано статеві відмінності фібрино- та протеолітичної активності в

лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку контрольних щурів, а також протилежний характер реагування фібринолітичної активності на іммобілізаційний стрес у самців і самок. Показано, що вплив пренатального стресу на фібринолітичну активність у мозку самок вагомійший, ніж у самців як за кількістю, так і за якісним характером змін. Виявлено, що за показниками протеолітичної активності в контрольних самців на іммобілізаційний стрес більше реагують перегородка та преоптична ділянка, а в самок – мигдалик і медіобазальний гіпоталамус. Вплив пренатального стресу на протеолітичну активність характеризується статевим диморфізмом і має вагоміші наслідки в мозку самців. Іммобілізаційний стрес у пренатально стресованих тварин збільшує кількість проявів статевого диморфізму показників тканинної протеолітичної активності.

Сукупність вперше встановлених фактів істотно доповнює розуміння причин неоднакової чутливості мозку тварин різної статі до дії несприятливих чинників упродовж раннього пренатального онтогенезу.

**Практичне значення одержаних результатів.** У роботі розкрито низку фундаментальних закономірностей формування синдрому пренатального стресу в щурів різної статі, які розширюють і поглиблюють існуючі уявлення про механізми порушення гормонально-медіаторного імпринтингу та підтверджують негативну роль гестаційного стресу в розладах репродуктивного здоров'я і адаптаційної спроможності нащадків. Отримані експериментальні дані щодо статевої диморфності порушень механізмів регуляції репродукції та стрес-реактивності у тварин із синдромом пренатального стресу створюють перспективи пошуку ефективних засобів їх профілактики та корекції з урахуванням статевої приналежності. Виявлені довготривалі нейроендокринні та біохімічні розлади репродукції і стрес-реактивності свідчать про необхідність формування потенційних груп ризику з нащадків матерів, які під час вагітності перебували під впливом стресогенних чинників.

Основні результати дисертаційного дослідження можуть використовуватися при проведенні практичних занять та лекцій із нормальної і патологічної фізіології, акушерства, педіатрії, медичної хімії, сексопатології та стати базовими для проведення подальших досліджень даного спрямування.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Запорізького державного медичного університету, Івано-Франківського державного медичного університету, кафедр патологічної та нормальної фізіології Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, кафедр патологічної фізіології, акушерства та гінекології Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвського.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачка самостійно провела літературний і патентний

пошуки за темою дисертаційної роботи, опанувала методи і виконала експериментальну програму дослідження, здійснила статистичну обробку отриманих результатів, написання розділів дисертаційної роботи та публікацій, сумісно з керівником сформулювала основні наукові положення та висновки. За безпосередньою участю дисертантки виконано біохімічні та радіоімунні дослідження.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів 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), Міжнародній науково-практичній конференції "Екологічні проблеми міст і промислових зон: шляхи їх вирішення" (Львів, 2003), Всеросійській конференції з міжнародною участю "Нейроендокринологія - 2003" (Санкт-Петербург, 2003), ІV Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004), I Міжнародній науково-практичній конференції "Науковий потенціал світу '2004" (Дніпропетровськ, 2004), III Міжнародній науково-практичній конференції "Динаміка наукових досліджень '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), 85-й, 86-й підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, із них 6 статей у фахових наукових журналах, 6 – у матеріалах і тезах конференцій, пленуму, з'їзду.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 183 сторінках, ілюстрована 24 таблицями. Структура дисертації складається зі вступу, семи розділів, висновків і списку використаних джерел, який налічує 293 найменування вітчизняної та зарубіжної літератури. Бібліографічний опис джерел літератури та додатки викладені на 64 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Робота виконана на тримісячних самцях і самках білих лабораторних щурів із фіксованою датою народження. Синдром пренатального стресу відтворювали шляхом одноденної жорсткої іммобілізації самок на спині з 15-го по 21-й день вагітності. Із тварин, народжених самками, які зазнавали іммобілізації, формували дослідні групи. Нашадки самок, які не перебували під впливом стресорів, склали контрольні групи. Усього використано 324 тварини. По досягненні трьох місяців частину тварин дослідної та контрольної груп піддавали дії

гострого іммобілізаційного стресу, після чого вивчали показники стрес-реактивності.

Для вивчення механізмів ГАМК- та серотонінергічної регуляції секреції гормонів використовували агоністи ГАМК<sub>A</sub> та ГАМК<sub>B</sub> рецепторів мусцимол ("Serva"), баклофен ("Sigma"), серотонін креатинін сульфат ("Reanal", Угорщина). Препарати вводили інтрацистернально в 10 мкл розчинника в дозах: баклофен – 2,5 мкг, мусцимол – 15 мкг, серотонін - 50 мкг (Л.А.Корякина, Л.И.Серова, 1989; В.И.Кулинский, Г.В.Михельсон, 1998; С.С. Ткачук та ін., 2000) перед початком іммобілізації. Контрольним тваринам аналогічним способом та в адекватному об'ємі вводили відповідні розчинники.

Вміст біологічно активного лютропіну (ЛГ) в плазмі крові щурів визначали за методом Danne et al. (1974) і виражали в одиницях активності 1-го Міжнародного стандарту 69/48.

Вміст цАМФ та цГМФ у структурах мозку, тестостерону, естрадіолу, прогестерону в плазмі крові визначали радіоімунним методом наборами фірми "Immunotech", Франція. У самок всі визначення здійснювали в стадії міжтічки.

Експериментальні втручання та евтаназію тварин проводили 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 № 14 від 16 листопада 2006 р) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Інтенсивність вільнорадикальних процесів оцінювали за вмістом у тканині структур мозку продуктів пероксидного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів (ДК) та малонового альдегіду (МА) (В.А. Костюк и др., 1984; И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977), продуктів окиснювальної модифікації білків - альдегідо- та кетоніпохідних 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) та глутатіонпероксидази [КФ 1.11.1.9] (И.Ф. Мещишен, 1991).

Обмежену тканинну протеолітичну активність визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (В.М. Магальяс, 2001), інтенсивність фібринолізу – за лізисом азофібрину (О.Л. Кухарчук, 1996).

Статистичну обробку даних здійснено з використанням значення середньої арифметичної, стандартної похибки, середньоквадратичного відхилення, критерію Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Пренатальний стрес супроводжується порушеннями функціонального стану ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів та серотонінергічної регуляції стрес-реактивності в самців-щурів (В.П.Пішак та ін., 2002; А.Г.Резников и др., 2004), що дозволяє прогнозувати подібні розлади і в регуляції репродуктивної функції.



У контрольних самців мусцимол підвищує рівні ЛГ та тестостерону. Баклофен має протилежний вплив (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив пренатального стресу на рецепторні механізми ГАМК-ергічної регуляції вмісту лютропіну та тестостерону в плазмі крові самців ( $M \pm m$ ;  $n=7$ )

Характер впливу	Рівень лютропіну (МО/л)	Рівень тестостерону (нмоль/л)
Розчинник (контрольні)	4,70±0,48	9,53±0,91
Мусцимол (контрольні)	9,22±0,78*	13,0±1,32*
Баклофен (контрольні)	3,60±0,32*	4,94±0,87*
Розчинник (пренатально стресовані)	5,45±0,49	8,98±1,26
Мусцимол (пренатально стресовані)	5,44±0,87	7,69±1,30
Баклофен (пренатально стресовані)	4,41±0,71	10,0±1,41

Примітка: \* - зміни вірогідні стосовно аналогічних показників у групі тварин з уведенням розчинника. У решті випадків зміни невірогідні.

Вміст ЛГ та тестостерону в самців із синдромом пренатального стресу не відрізняється від відповідних показників у контрольних тварин. Уведення цим тваринам мусцимолу та баклофену не впливає на вміст досліджених гормонів.

У самців контрольної групи серотонін значно пригнічує секрецію ЛГ та тестостерону (табл.2). Уведення серотоніну пренатально стресованим самцям неефективне.

Таблиця 2

Вплив пренатального стресу на серотонінергічну регуляцію вмісту лютропіну та тестостерону в плазмі крові самців ( $M \pm m$ ;  $n=7$ )

Характер впливу	Рівень лютропіну (МО/л)	Рівень тестостерону (нмоль/л)
Розчинник (контрольні)	4,70±0,48	9,53±0,91
Серотонін (контрольні)	2,62±0,53*	4,63±0,63*
Розчинник (пренатально стресовані)	5,45±0,49	8,98±1,26
Серотонін (пренатально стресовані)	4,00±0,68	6,92±0,94

Примітка: \* - зміни вірогідні стосовно аналогічних показників у групі тварин з уведенням розчинника. У решті випадків зміни невірогідні.

ГАМК- та серотонінергічну регуляцію репродуктивної функції в самок вивчали за впливом відповідних агоністів на вміст естрадіолу та прогестерону в плазмі крові (табл. 3).

Вплив пренатального стресу на рецепторні механізми ГАМК-ергічної регуляції вмісту естрадіолу та прогестерону в плазмі крові самок ( $M \pm m$ ;  $n=7$ )

Характер впливу	Рівень естрадіолу (нмоль/л)	Рівень прогестерону (пг/мл)
Розчинник (контрольні)	0,35±0,03	53,2±4,58
Мусцимол (контрольні)	0,84±0,09*	75,9±1,32*
Баклофен (контрольні)	0,32±0,04	18,0±2,40*
Розчинник (пренатально стресовані)	0,36±0,04	47,7±4,55
Мусцимол (пренатально стресовані)	0,63±0,08*	66,1±7,36*
Баклофен (пренатально стресовані)	0,27±0,03*	16,7±1,83*

Примітка: \* - зміни вірогідні стосовно аналогічних показників у групі тварин з уведенням розчинника. У решті випадків зміни невірогідні.

У контрольних самок мусцимол підвищує рівень обох гормонів. Баклофен суттєво не впливає на вміст естрадіолу, проте знижує вміст прогестерону. Пренатальний стрес не міняє конститутивного вмісту гормонів, а мусцимол у самок із синдромом пренатального стресу підвищує рівень естрадіолу та прогестерону, однак приріст естрадіолу в порівнянні з контрольними самками менш значний. Баклофен, на відміну від контролю, знижує рівень не лише прогестерону, але й естрадіолу.

Отже, виявлені порушення ГАМК-ергічної регуляції ендокринних показників репродуктивної функції в самок носять переважно кількісний характер, за винятком впливу баклофену на вміст естрадіолу.

Уведення серотоніну в контрольних самок спричиняє зниження рівня естрадіолу та прогестерону, а в самок із синдромом пренатального стресу - лише прогестерону (табл. 4).

Вплив пренатального стресу на серотонінергічну регуляцію вмісту естрадіолу та прогестерону в плазмі крові самок ( $M \pm m$ ;  $n=7$ )

Характер впливу	Рівень естрадіолу (нмоль/л)	Рівень прогестерону (пг/мл)
Розчинник (контрольні)	0,35±0,03	53,17±4,58
Серотонін (контрольні)	0,16±0,03*	17,2±1,81*
Розчинник (пренатально стресовані)	0,36±0,04	47,7±4,55

Серотонін (пренатально стресовані)	0,41±0,05	26,8±3,93*
------------------------------------	-----------	------------

Примітка: р - зміни вірогідні стосовно аналогічних показників у групі тварин з уведенням розчинника. У решті випадків зміни невірогідні

В опосередкуванні гормон-медіаторних впливів важлива роль належить циклічним нуклеотидам (F.A. Antoni et al., 1998; Н.Ф. Аврова, 1999), тому логічно очікувати, що вивчення статевих особливостей їх реакції на пренатальний стрес може надати деяку інформацію щодо причин статевої залежності нейроендокринного дисбалансу при зазначеній патології.

Статевий диморфізм вмісту циклічних нуклеотидів та характеру їх розподілу виявлено майже у всіх структурах мозку інтактних тварин різної статі, за винятком вмісту цГМФ у мигдалеподібному комплексі (табл. 5).

У перегородці мозку вміст цАМФ, цГМФ та циклазний індекс вищі в самок. Пренатальний стрес у самців спричиняє зростання вмісту цГМФ, а в самок - зниження вмісту цАМФ та збільшення циклазного індексу.

У преоптичній ділянці та медіобазальному гіпоталамусі вміст цАМФ та цГМФ також вищий у самок, а циклазний індекс - у самців. Внаслідок гестаційного стресу в преоптичній ділянці самців вміст цАМФ та цГМФ достовірно зріс, а циклазний індекс зменшився, у самок жодних змін не виявлено. Натомість у самок більш чутливим до пренатального стресу виявився медіобазальний гіпоталамус, де вміст цАМФ та цГМФ знизився, циклазний індекс зріс, а в самців виявлено лише підвищення вмісту цАМФ.

Статевих відмінностей конститутивного вмісту цГМФ в ядрах мигдалеподібного комплексу контрольних тварин не виявлено, а вміст цАМФ та циклазний індекс переважав у самок. Вплив пренатального стресу в самців полягає в зростанні вмісту цГМФ та зниженні циклазного індексу. У самок вміст цАМФ та циклазний індекс зазнали зниження, а вміст цГМФ – зростання.

При аналізі статевих розбіжностей досліджених показників у самців і самок із синдромом пренатального стресу можна констатувати значне зниження їх кількості в порівнянні з контрольними тваринами. Вони збереглися лише в перегородці мозку та преоптичній ділянці.

Таблиця 5

Вплив пренатального стресу на вміст циклічних нуклеотидів у лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку щурів різної статі ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Стать	Характер впливу	цАМФ (нмоль/г тканини)	цГМФ (нмоль/г тканини)	Циклазний індекс
перегородка мозку				
Са мці	Інтактні	1,38±0,15	0,23±0,01	6,00±0,63

	Пренатально стресовані	1,60±0,11	0,28±0,02*	5,61±0,52
Самки	Інтактні	2,36±0,18^	0,27±0,01^	8,70±0,62^
	Пренатально стресовані	2,79±0,13*#	0,25±0,02	11,2±0,98*#
преоптична ділянка				
Самці	Інтактні	1,97±0,13	0,15±0,01	12,8±1,35
	Пренатально стресовані	2,37±0,11*	0,25±0,02*	9,40±0,91*
Самки	Інтактні	3,45±0,22^	0,35±0,039^	9,81±0,72^
	Пренатально стресовані	2,98±0,28#	0,34±0,03#	8,72±0,59
медіобазальний гіпоталамус				
Самці	Інтактні	2,06±0,11	0,12±0,01	16,7±1,63
	Пренатально стресовані	2,49±0,14*	0,14±0,01	17,5±1,69
Самки	Інтактні	2,87±0,12^	0,29±0,02^	9,9±0,82^
	Пренатально стресовані	2,35±0,20*	0,16±0,02*	16,8±1,35*
мигдалеподібний комплекс				
Самці	Інтактні	2,40±0,15	0,27±0,02	8,71±0,80
	Пренатально стресовані	2,69±0,17	0,38±0,04*	6,83±0,59*
Самки	Інтактні	3,58±0,19^	0,27±0,03	13,2±1,23^
	Пренатально стресовані	2,61±0,21*	0,41±0,03*	6,32±0,71*

Примітки: вірогідність різниці показників у структурах: \* - інтактних та пренатально стресованих тварин; ^ – інтактних самців та самок; # – пренатально стресованих самців та самок.

Генетично запрограмовані статеві відмінності функціонування прооксидантно-антиоксидантних взаємовідносин дозволяють прогнозувати їх різну чутливість до дії пренатальних стресорних чинників у самців і самок.

За нашими даними, у перегородці мозку конститутивний вміст ДК, активність СОД та ГПО вищий у самок (табл. 6). Пренатальний стрес у самців знизив активність ГПО, а в самок достовірних змін не виявлено. Статеві відмінності у тварин із синдромом пренатального стресу стосувалися активності ГПО, у півтора раза вищої в самок.

У преоптичній ділянці контрольних тварин має місце статевий диморфізм конститутивного вмісту МА, активності СОД і ГПО. Ці показники вищі в самок. У цій структурі самців внаслідок дії пренатального стресу знизилась активність ГПО, у самок - всіх показників. Подібні зміни спричинили втрату статевого диморфізму вмісту МА та активності ГПО, притаманних контрольним тваринам, а відмінності активності СОД набули протилежного характеру.

Усі конститутивні показники в медіобазальному гіпоталамусі вищі в самок. Пренатальний

стрес у самок знижує активність СОД та ГПО, а в самців не має впливу на жоден із показників. У щурів із синдромом пренатального стресу статеві відмінності обмежуються вмістом МА.

Таблиця 6

Статтєвий диморфізм впливу пренатального стресу на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу

( $M \pm m$ ;  $n=8$ )

Стать	Група спостереження	Вміст		Активність ферментів	
		ДК (нмоль/мг білка)	МА (нмоль/мг білка)	СОД (од/мг білка)	ГПО (нмоль/хв/мг білка)
перегородка мозку					
самці	Контроль	22,8±0,82	4,12±0,21	5,43±0,27	4,27±0,23
	Пренатальний стрес	23,6±0,65	3,70±0,34	6,17±0,42	3,21±0,30*
самки	Контроль	27,6±0,32 <sup>^</sup>	4,63±0,40	6,75±0,22 <sup>^</sup>	5,50±0,26 <sup>^</sup>
	Пренатальний стрес	26,9±1,98	3,91±0,24	6,06±0,45	4,72±0,49#
преоптична ділянка					
самці	Контроль	20,9±1,29	3,80±0,19	5,37±0,40	5,23±0,33
	Пренатальний стрес	21,4±0,91	3,53±0,23	6,22±0,58	3,82±0,28*
самки	Контроль	23,4±0,91	5,56±0,44 <sup>^</sup>	6,77±0,48 <sup>^</sup>	6,93±0,53 <sup>^</sup>
	Пренатальний стрес	19,6±0,75*	3,94±0,32*	4,36±0,35*#	4,21±0,23*
медіобазальний гіпоталамус					
самці	Контроль	21,4±0,56	4,12±0,17	5,31±0,41	4,22±0,29
	Пренатальний стрес	22,3±0,90	3,87±0,21	5,67±0,33	3,82±0,30
самки	Контроль	24,3±0,85 <sup>^</sup>	5,45±0,46 <sup>^</sup>	7,60±0,51 <sup>^</sup>	5,37±0,23 <sup>^</sup>
	Пренатальний стрес	23,9±0,31	4,78±0,35#	5,02±0,42*	4,51±0,33*
мигдалеподібний комплекс					
щ	Контроль	23,0±0,82	3,37±0,25	5,31±0,31	4,63±0,40

	Пренатальний стрес	21,8±0,53	2,91±0,27	5,70±0,29	3,26±0,23*
самки	Контроль	22,8±0,45	4,18±0,52	6,47±0,31^	5,75±0,26^
	Пренатальний стрес	25,7±0,75*#	3,62±0,31	5,72±0,53	4,88±0,53#

Примітки: - \*- вірогідність змін порівняно з контрольними тваринами відповідної статі; ^ – вірогідність статевих відмінностей конститутивних показників у контрольних тварин; # - вірогідність статевих відмінностей конститутивних показників у тварин із синдромом пренатального стресу.

У мигдалеподібному комплексі мозку контрольних щурів статеві відмінності полягали у вищій активності СОД та ГПО в самок. Внаслідок пренатального стресу в цій ділянці мозку самців знизилась активність ГПО, а в самок зріс вміст ДК. Статевий диморфізм у тварин із синдромом пренатального стресу виявлено щодо вмісту ДК та активності ГПО.

Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у перегородці мозку вищий у контрольних самок, а у тварин із пренатальним стрес-синдромом - у самців (табл.7). Імобілізація збільшила їх вміст у контрольних та пренатально стресованих самців і самок.

Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку контрольних і пренатально стресованих щурів різної статі (M±m, n=8)

Стать	Група спостереження	Вміст альдегідо- та кетонпохідних нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)				Вміст альдегідо- та кетонпохідних основного характеру (о.о.г./г білка, 430 нм)			
		ПМ	ПОД	МБГ	МК	ПМ	ПОД	МБГ	МК
Самки	Контроль	18,3±1,02	25,4±1,32	19,6±0,98	19,8±1,02	16,8±0,92	15,6±0,68	19,2±1,02	18,3±1,37
	Імобілізація контрольних	48,5±2,54 p <sub>1</sub> <0,005	23,8±2,06	48,6±2,48 p <sub>1</sub> <0,005	23,2±2,11	31,6±2,91 p <sub>1</sub> <0,005	17,2±1,35	42,6±2,12 p <sub>1</sub> <0,005	19,8±2,05
	Пренатальний стрес	21,9±2,16	31,8±2,11 p <sub>1</sub> <0,01	21,8±1,75	31,6±2,18 p <sub>1</sub> <0,005	14,7±1,58	22,8±2,14 p <sub>1</sub> <0,005	17,9±1,32	38,2±2,14 p <sub>1</sub> <0,005
	Імобілізація пренатально стресованих	32,8±1,29 p <sub>2</sub> <0,005	37,9±3,37	39,6±1,79 p <sub>2</sub> <0,005	34,7±2,90	21,3±1,78 p <sub>2</sub> <0,005	28,2±2,48	28,7±2,05 p <sub>2</sub> <0,005	43,1±2,07
Самці	Контроль	14,9±0,76 p <sub>3</sub> <0,025	18,6±0,98 p <sub>3</sub> <0,005	16,5±1,18 p <sub>3</sub> <0,05	13,8±0,62 p <sub>3</sub> <0,005	12,9±0,78 p <sub>3</sub> <0,01	13,7±1,04	12,4±1,37 p <sub>3</sub> <0,01	12,8±0,67 p <sub>3</sub> <0,01
	Імобілізація контрольних	37,8±1,18 p <sub>1</sub> <0,005	32,8±1,2 p <sub>1</sub> <0,005	34,5±2,06 p <sub>1</sub> <0,005	30,2±2,15 p <sub>1</sub> <0,005	39,7±2,96 p <sub>1</sub> <0,005	35,9±2,04 p <sub>1</sub> <0,005	37,6±1,83 p <sub>1</sub> <0,005	36,7±2,08 p <sub>1</sub> <0,005
	Пренатальний стрес	34,7±1,62 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>4</sub> <0,005	31,6±2,09 p <sub>1</sub> <0,005	35,8±1,26 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>4</sub> <0,005	28,8±1,12 p <sub>1</sub> <0,005	31,8±1,76 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>4</sub> <0,005	33,1±1,98 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>4</sub> <0,005	28,5±2,04 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>4</sub> <0,005	32,5±1,48 p <sub>1</sub> <0,005 p <sub>4</sub> <0,025

Імобілізація пренатально стресованих	48,2±3,28 p <sub>2</sub> <0,005	39,2±2,36 p <sub>2</sub> <0,025	48,4±2,03 p <sub>2</sub> <0,005	36,1±2,05 p <sub>2</sub> <0,005	37,2±2,68 p <sub>2</sub> <0,05	36,3±0,86 p <sub>2</sub> <0,05	37,0±1,23 p <sub>2</sub> <0,005	38,3±1,93 p <sub>2</sub> <0,01
--	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------

Примітки: вірогідність постімобілізаційних змін у порівнянні з: p<sub>1</sub> - контрольними тваринами відповідної статі; p<sub>2</sub> – пренатально стресованими тваринами відповідної статі; p<sub>3</sub> – вірогідність статевих відмінностей показників у контрольних тварин; p<sub>4</sub> – вірогідність статевих відмінностей показників у тварин із синдромом пренатального стресу;

ПМ – перегородка мозку; ПОД – преоптична ділянка; МБГ- медіобазальний гіпоталамус; МК – мигдалеподібний комплекс.



У преоптичній ділянці конститутивний вміст продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру вищий у контрольних самок. Імобілізація не мала впливу на вміст оксидативно модифікованих білків у контрольних самок, а в самців їх вміст суттєво зріс. Пренатальний стрес призвів до зростання вмісту продуктів нейтрального і основного характеру і в самок, і в самців, однак в останніх – більш вагомо. На противагу контрольним тваринам, статеві відмінності вмісту продуктів нейтрального характеру у тварин із синдромом пренатального стресу зникли, однак виникла різниця вмісту продуктів основного характеру.

Імобілізація самок із синдромом пренатального стресу не змінювала досліджуваних показників, а в самців відбулося зростання продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального та основного характеру.

У медіобазальному гіпоталамусі контрольних тварин конститутивний вміст продуктів окиснювальної модифікації білків вищий у самок, а в щурів із пренатальним стрес-синдромом – у самців. Імобілізація як контрольних, так і дослідних самців і самок мала наслідком зростання вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального і основного характеру. У самців із пренатальним стрес-синдромом їх постімобілізаційний вміст переважав над показниками в самок.

Конститутивний вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у мигдалеподібному комплексі контрольних самок вищий, ніж у самців. Вміст динітрофенілгідразонів нейтрального характеру в самців і самок із синдромом пренатального стресу не відрізнявся, а основного характеру - переважав у самок. Імобілізація не вплинула на ці показники в контрольних самок та спричинила їх зростання у контрольних самців. Пренатальний стрес у даній структурі мозку самок і самців призвів до накопичення динітрофенілгідразонів як нейтрального, так і основного характеру. Суттєвих відмінностей при порівнянні постімобілізаційного вмісту цих продуктів у тварин різної статі з пренатальним стрес-синдромом не виявлено.

Функціональний стан фібрино- та протеолітичних систем знаходиться під регуляторним впливом гормонального статусу організму (М.У. Ahn, 1999; С.М. Houlihan et al., 1996), який при пренатальному стрес-синдромі зазнає численних секс-залежних модифікацій. Це дає підстави для припущень про можливість порушень фібрино- та протеолітичної активності у тварин із синдромом пренатального стресу різної статі.

У перегородці мозку контрольних самців сумарна та ферментативна фібринолітична активність нижча, ніж у самок, в 1,5 та 2 рази відповідно. Імобілізація пригнічувала ферментативну та сумарну фібринолітичну активність у цій структурі контрольних самок, а в самців підвищувала всі показники фібринолітичної активності. Конститутивні показники в самців та самок із пренатальним стрес-синдромом відрізнялися за неферментативною фібринолітичною активністю. Імобілізація самок дослідної групи знизилася неферментативний та сумарний

фібриноліз (в 1,3 раза в обох випадках), а самців – підвищила сумарну, неферментативну і ферментативну фібринолітичну активність в 1,4; 1,7; 1,4 раза.

У преоптичній ділянці контрольних щурів статевий диморфізм полягав у вищій неферментативній фібринолітичній активності в самок (в 1,5 раза). Імобілізація контрольних самок була неефективною, а в самців підвищила всі види фібринолітичної активності. У тварин із синдромом пренатального стресу статеві відмінності досліджуваних показників проявлялися вищою (в 1,4 раза) активністю ферментативного фібринолізу в самців. Імобілізація самок із синдромом пренатального стресу підвищила сумарну та ферментативну фібринолітичну активність (в 1,2 та 1,6 раза), самців - неферментативну (в 1,3 раза).

Не виявлено достовірних статевих відмінностей конститутивних показників фібринолітичної активності в ядрах медіобазального гіпоталамуса. У контрольних тварин тут мало місце постімобілізаційне зниження сумарної та ферментативної фібринолітичної активності (в 1,5 та 1,6 раза в самок та в 1,1 і 1,6 раза в самців) і зростання в 1,2 раза активності неферментативного фібринолізу в самців. Статеві відмінності конститутивних показників у пренатально стресованих тварин полягали у вищій (в 1,5 раза) ферментативній фібринолітичній активності в самок. Після імобілізації в самок із синдромом пренатального стресу знизилася сумарна та ферментативна фібринолітична активність (в 1,3 та 1,8 раза), у самців - лише сумарна.

Конститутивні показники всіх видів фібринолітичної активності в ядрах мигдалика контрольних самців та самок не відрізнялися. Імобілізація контрольних самок спричинила зниження сумарного, неферментативного та ферментативного фібринолізу, а імобілізація контрольних самців - сумарного та неферментативного. Статевих відмінностей цих показників у тварин із синдромом пренатального стресу не виявлено. Імобілізація самок дослідної групи не вплинула на жоден із досліджених показників, а в самців відбулося зниження в 1,2 раза неферментативної та в стільки ж разів зростання ферментативної фібринолітичної активності.

У перегородці мозку лізис низько- і високомолекулярних білків в 1,2 раза, а лізису азоколу - в 1,8 раза вищий у самців. Імобілізація спричинила зниження лізису низькомолекулярних білків у самок та лізису азоальбуміну і азоколу в самців контрольної групи. У самок пренатальний стрес не мав впливу на жоден із досліджених показників протеолітичної активності, у самців знизив лізис низько- і високомолекулярних білків. Імобілізація пригнічує лізис азоальбуміну та азоказеїну в пренатально стресованих самок, лізис азоальбуміну в пренатально стресованих самців. Конститутивні показники лізису низько- і високомолекулярних білків у самців із синдромом пренатального стресу в 1,5 та 1,8 раза нижчі, ніж у дослідних самок.

У преоптичній ділянці контрольних самців лізис азоальбуміну та азоказеїну нижчий, ніж у самок в 1,5 та 1,6 раза відповідно. Після імобілізації у контрольних самок знижується лізис азоальбуміну, в контрольних самців - лізис азоальбуміну та азоколагену. У самок із синдромом

пренатального стресу лізис азоальбуміну, азоказеїну та колагену в 1,6; 1,6; 1,3 раза перевищує відповідні показники в самців. Імобілізація самок із синдромом пренатального стресу спричинила зниження лізису азоальбуміну та колагену (в 1,5 та 1,9 раза) і зростання в 1,6 раза лізису азоказеїну. У самців із синдромом пренатального стресу лізис азоальбуміну та азоказеїну знизився в 1,4 раза, а лізис азоколу зріс в 1,6 раза.

Порівняння конститутивних показників протеолітичної активності в медіобазальному гіпоталамусі контрольних тварин різної статі виявило вищий (в 1,3 раза) рівень лізису низькомолекулярних білків у самців. У контрольних самок імобілізація знижує лізис азоальбуміну та азоказеїну, а в контрольних самців змін не виявлено. При порівнянні конститутивних показників протеолітичної активності в щурів із синдромом пренатального стресу різної статі виявлено нижчий рівень лізису низькомолекулярних білків та колагену в самців (в 1,5 та 1,7 раза відповідно). Імобілізація самок дослідної групи знизилася лізис азоальбуміну й азоколу в 1,4 та 1,7 раза, а в самців із синдромом пренатального стресу постімобілізаційних змін не виявлено.

Статеві відмінності конститутивних показників протеолітичної активності в мигдалеподібному комплексі контрольних щурів виявлено щодо лізису низько- та високомолекулярних білків, вищого в самок. Імобілізація не вплинула на показники протеолітичної активності в даній структурі мозку контрольних самок, а в самців в 1,2 раза знизилася лізис азоальбуміну. Конститутивні показники протеолітичної активності у тварин із синдромом пренатального стресу мали статеві відмінності за лізисом азоказеїну та азоколу, перший з яких був вищим у самців, останній - у самок. Внаслідок імобілізації самок дослідної групи знизився лізис азоальбуміну та азоколу в 1,4 та 1,5 раза відповідно. Імобілізація самців із синдромом пренатального стресу призвела до зростання лізису низькомолекулярних білків (в 1,4 раза) і зниження в 1,3 та 1,2 раза відповідно лізису високомолекулярних білків і колагену.

Таким чином, показники протео- та фібринолітичної активності в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку, їх реакція на імобілізацію характеризуються секс-диморфністю, а пренатальний стрес у багатьох випадках порушує характер статевого диморфізму, що стає особливо помітним після імобілізаційного навантаження на систему стрес-реактивності.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і експериментальне вирішення наукової задачі, що стосується механізмів довготривалих порушень стрес-реактивності та регуляції репродуктивної функції у самців і самок щурів із синдромом пренатального стресу. Обґрунтування статевого диморфізму реакції лімбіко-гіпоталамічних структур мозку та окремих

нейроендокринних механізмів на дію пренатального стресу є теоретичною основою для розробки методів і засобів їх запобігання та корекції з урахуванням статі.

1. У контрольних самців щурів ГАМК-ергічна регуляція секреції лютропіну та тестостерону здійснюється через ГАМК<sub>A</sub> та ГАМК<sub>B</sub> типи рецепторів. Активація ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів мусцимолом збільшує вміст у плазмі крові лютропіну та тестостерону у 2 рази та 1,4 раза відповідно, а ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів баклофеном – знижує вміст даних гормонів в 1,3 та 1,9 раза відповідно. Пренатальний стрес усуває наслідки стимуляції ГАМК<sub>A</sub> та ГАМК<sub>B</sub> рецепторів щодо регуляції вмісту вказаних гормонів.

2. У самок контрольної групи мусцимол підвищує вміст естрадіолу і прогестерону в плазмі крові відповідно у 2,4 та 1,4 раза. Баклофен не впливає на вміст естрадіолу та знижує вміст прогестерону в 3 рази. Пренатальний стрес зменшує вплив мусцимолу на секрецію естрадіолу, не впливає на його ефекти щодо прогестерону та посилює ефекти баклофену, який, на відміну від контролю, знижує рівень не лише прогестерону (у 2,8 раза), але й естрадіолу (в 1,3 раза).

3. Інтрацистернальне уведення серотоніну зменшує вміст у плазмі крові: лютропіну та тестостерону в 1,8 та 2 рази відповідно в контрольних самців; естрадіолу і прогестерону у 2,2 і 3,1 раза відповідно в контрольних самок. У самців із синдромом пренатального стресу серотонін втрачає вплив на секрецію лютропіну та тестостерону, у самок – на секрецію естрадіолу.

4. Конститутивні показники вмісту циклічних нуклеотидів у досліджених структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу мозку характеризуються статевим диморфізмом. Пренатальний стрес повністю фемінізує вміст цГМФ у перегородці мозку самців та призводить до втрати статевого диморфізму вмісту обох циклічних нуклеотидів і циклазного індексу в медіобазальному гіпоталамусі та мигдалику.

5. За конститутивним вмістом продуктів пероксидного окиснення ліпідів і активністю антиоксидантних ферментів рівень функціонування прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу достовірно вищий у всіх досліджених структурах мозку самок. У самців пренатальний стрес спричиняє стійке зниження активності глутатіонпероксидази в трьох із чотирьох досліджених структур мозку; у самок модифікуються: всі досліджені показники в преоптичній ділянці, активність супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази в медіобазальному гіпоталамусі, вміст дієнових кон'югатів у мигдалику, що свідчить про статевий диморфізм реагування даних показників на пренатальний стрес.

6. Пренатальний стрес спричиняє втрату статевого диморфізму вмісту дієнових кон'югатів і активності супероксиддисмутази в перегородці мозку, вмісту малонового альдегіду і активності глутатіонпероксидази – у преоптичній ділянці, вмісту дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази – у медіобазальному гіпоталамусі, супероксиддисмутази – у мигдалеподібному комплексі; реверсію статевого диморфізму активності супероксиддисмутази в

преоптичній ділянці і його появу щодо вмісту дієнових кон'югатів у мигдалику.

7. Конститутивний вміст продуктів окиснювальної модифікації білків вищий у всіх досліджених структурах мозку контрольних самок порівняно із самцями. У тварин із синдромом пренатального стресу їх вміст переважає у структурах мозку самців, за винятком продуктів нейтрального характеру в преоптичній ділянці та мигдалеподібному комплексі, основного характеру – в мигдалеподібному комплексі. Пренатальний стрес спричиняє зростання вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків в усіх досліджених структурах мозку самців та преоптичній ділянці і мигдалеподібному комплексі мозку самок. Імобілізація підвищує вміст даних продуктів у всіх досліджених структурах мозку самців контрольної і дослідної груп та в перегородці мозку і медіобазальному гіпоталамусі самок контрольної і дослідної груп.

8. Пренатальний стрес модифікує конститутивну фібринолітичну активність у всіх структурах мозку самок та перегородці мозку, медіобазальному гіпоталамусі, мигдалеподібному комплексі мозку самців, а також реакцію на імобілізацію в усіх досліджених структурах, за винятком медіобазального гіпоталамуса самок та перегородки мозку самців.

9. Пренатальний стрес модифікує протеолітичну активність у преоптичній ділянці та мигдалеподібному комплексі мозку самок і в перегородці мозку, медіобазальному гіпоталамусі, мигдалику самців. Статевий диморфізм впливу пренатального стресу на показники тканинного протеолізу має місце у всіх досліджених структурах мозку та набуває особливої вираженості після імобілізації.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ткачук С.С. Олійник Л.Д. Модифікуючий вплив пренатального стресу на нейропептидні механізми регуляції стрес-реактивності // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2002. – Вип. 18. – С. 133-137. (Дисертантка самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

2. Олійник Л.Д. Статеві особливості показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в деяких секс-диморфних структурах мозку щурів з пренатальним стрес-синдромом // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.ІІІ, № 2. – С. 160-162.

3. Олійник Л.Д. Статеві особливості впливу пренатального стресу на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку щурів // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т.8, № 3-4. – С. 277-280.

4. Олійник Л.Д. Статевий диморфізм вмісту циклічних нуклеотидів в деяких структурах мозку щурів з пренатальним стрес-синдромом // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т.7, №4. – С. 106-109.

5. Олійник Л.Д. Вплив пренатального стресу на показники фібрино- та протеолітичної активності в структурах мозку щурів різної статі // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.ІІІ, № 4. – С. 47-51.

6. Олійник Л.Д., Сініцин П.В. Вплив пренатального стресу на нейроендокринні показники функціонального стану репродуктивної системи самців та самок щурів // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т.ІV, № 3. – С. 69-72. (Дисертанткою самостійно здійснено експериментальне втручання, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку).

7. Олійник Л.Д. Онтогенетичні особливості естрадіолзв'язуючої здатності нейронів ядер гіпоталамуса пренатально стресованих самок щурів // Матеріали міжнародної конференції, присвяченої пам'яті проф. Шостаковської І.В. – Львів, 2002. – С. 75.

8. Олійник Л.Д. Статеві особливості патогенетичних ланок пренатального стресу // Тези доповідей Міжнародної конференції студентів і молодих вчених "Екологічні проблеми міст і промислових зон: шляхи їх вирішення". – Львів: Сполом, 2003. – С. 109-110.

9. Олійник Л.Д. Некоторые нейроэндокринные аспекты нарушения фертильности и репродуктивной функции у самок с экспериментальным пренатальным стресс-синдромом // Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием "Нейроэндокринология - 2003". - Санкт-Петербург, 2003. – С. 124 -126.

10. Олійник Л.Д. Роль вільнорадикальної модифікації білків у формуванні пренатального стрес-синдрому // Матеріали ІІІ міжнародної науково-практичної конференції "Динаміка наукових досліджень '2004". – Т. 32. Біологічні науки. - Дніпропетровськ:Наука і освіта, 2004. – С. 56-58.

11. Олійник Л.Д. Вплив пренатального стресу на показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку щурів різної статі // Матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції "Науковий потенціал світу 2004". – Т. 2. Біологія. -Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004. – С. 20-21.

12. Олійник Л.Д. Вплив пренатального стресу на вміст циклічних нуклеотидів у деяких секс-диморфних структурах мозку самців та самок щурів // 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. 40.

## АНОТАЦІЯ

**Олійник Л. Д. Статеві особливості структурно-функціональної дизрегуляції репродуктивної функції та стрес-реактивності при експериментальному пренатальному стрес-синдромі. – 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, 2007 р.

У дисертації представлено результати вивчення впливу пренатального стресу на окремі механізми регуляції репродуктивної функції та стрес-реактивності в тримісячних щурів різної статі.

Встановлено, що пренатальний стрес порушує ГАМК- та серотонінергічну регуляцію секреції лютропіну та тестостерону в самців, естрадіолу та прогестерону – у самок.

Дослідження системи циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ) у структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу мозку показало статевий диморфізм їх вмісту в контрольних тварин. Під впливом пренатального стресу відбувається фемінізація вмісту цГМФ у перегородці мозку самців і втрата статевого диморфізму вмісту цАМФ, цГМФ, циклазного індексу в медіобазальному гіпоталамусі та мигдалику.

За показниками пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та активності антиоксидантних ферментів у структурах мозку контрольних тварин більш високий рівень функціонування прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу має місце в самок порівняно із самцями. Статевий диморфізм впливу пренатального стресу на прооксидантно-антиоксидантні взаємовідносини в структурах мозку полягає в більш вагомих порушеннях активності антиоксидантних ферментів у самок та суттєвіших змінах окиснювальної модифікації білків у самців.

Фібрино- та протеолітична активність у лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку контрольних щурів також характеризується статевим диморфізмом. За впливом на показники фібринолітичної активності пренатальний стрес має більш обширні та вагомі впливи в мозку самок, а протеолітичної активності – у мозку самців.

Отримані результати обґрунтовують доцільність гендерного підходу до принципів корекції проявів синдрому пренатального стресу.

**Ключові слова:** пренатальний стрес, лімбіко-гіпоталамічні структури, репродуктивна система, стрес-реактивність, статевий диморфізм.

## АННОТАЦІЯ

**Олийнык Л.Д. Половые особенности структурно-функциональной дисрегуляции репродуктивной функции и стресс-реактивности при экспериментальном пренатальном стресс-синдроме. – 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, 2007 г.

В диссертации представлены результаты изучения влияния пренатального стресса на отдельные механизмы регуляции репродуктивной функции и стресс-реактивности у трехмесячных крыс разного пола.

Исследование проведено на самцах и самках беспородных белых лабораторных крыс, матери которых в течение последнего триместра беременности подвергались ежедневной одночасовой жесткой иммобилизации, и контрольных животных, рожденных интактными самками. В качестве показателей состояния репродуктивной функции изучали ГАМК- и серотонинергическую регуляцию содержания в плазме крови лютропина и тестостерона у самцов, эстрадиола и прогестерона у самок. Состояние стресс-реактивности оценивали по содержанию продуктов пероксидного окисления липидов (диеновых конъюгатов, малонового альдегида), продуктов окислительной модификации белков (альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального и основного характера), активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), показателям тканевого фибринолиза и протеолиза в перегородке мозга, преоптической области, медиобазальном гипоталамусе и миндалевидном комплексе мозга до и после воздействия острого иммобилизационного стресса.

Установлено, что пренатальный стресс нарушает ГАМК-ергическую регуляцию секреции лютропина и тестостерона у самцов крыс, осуществляемую через ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы. У самок обнаружено снижение активирующей роли ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в регуляции секреции эстрадиола и возрастание угнетающего влияния ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов на секрецию прогестерона и эстрадиола. Показано модифицирующее влияние пренатальных стрессорных воздействий на серотонинергическую регуляцию указанных гормонов как у самцов, так и у самок.

Исследование системы циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в структурах лимбико-гипоталамического комплекса продемонстрировало половой диморфизм их содержания и соотношения у контрольных животных и изменение его характера под воздействием пренатального стресса, что может быть одной из причин секс-зависимых нарушений гормонально-медиаторного импринтинга.

В изученных лимбико-гипоталамических структурах мозга самок обнаружены более высокие конститутивные показатели содержания продуктов липопероксидации, окислительной модификации белков и активности большинства ферментов антиоксидантной защиты, что свидетельствует о высшем уровне функционирования прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Численность и глубина изменений, происходящих в системе липопероксидация-антиоксидантная защита под влиянием пренатального стресса преобладает у самок, а нарушения окислительной модификации белков – у самцов, что существенным образом влияет на характер полового диморфизма изученных параметров.



Показано, что фибрино- и протеолитическая активность в лимбико-гипоталамических структурах мозга контрольных животных также характеризуется половым диморфизмом, как и реакция этих показателей на иммобилизацию. Более выраженное влияние пренатальный стресс у самок оказывает на фибринолитическую активность, а у самцов – на протеолитическую.

Обнаруженные изменения липопероксидации, активности антиоксидантных ферментов, фибрино- и протеолитической активности имеют структурные особенности, зависящие от пола. У самок они преобладают в медиобазальном гипоталамусе, у самцов – в преоптической области.

Полученные результаты обосновывают целесообразность гендерного подхода к принципам коррекции проявлений синдрома пренатального стресса.

**Ключевые слова:** пренатальный стресс, лимбико-гипоталамические структуры, репродуктивная система, стресс-реактивность, половой диморфизм.

#### ANNOTATION

**Olijnyk L.D. Genital peculiarities of the structural-functional dysregulation of the reproductive function and stress-reactivity in experimental prenatal stress-syndrome. – Manuscript.**

Thesis for obtaining the academic degree of a candidate of medical sciences in speciality 14.03.04 – pathologic physiology. – I.Ya.Horbachevs'ky Ternopil State Medical University of Ukraine's MHP, Ternopil, 2007.

The dissertation submits the results of a study of the influence of prenatal stress on individual mechanisms of regulating the reproductive function and stress reactivity in three month old rats of diverse sex.

It has been established that prenatal stress disturbs GABA- and serotonergic regulation of the luteinizing hormone and testosterone secretion in males, estradiol and progesterone – in females.

A study of the system cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) in the structures of the limbico-hypothalamic complex of the brain has demonstrated sexual dimorphism of their content in the control animals. Under the influence of prenatal stress there occurs feminization of the cGMP content in the cerebral septum of males and the loss of sexual dimorphism the content of cAMP and cGMP, the cyclase index in the mediobasal hypothalamus and amygdaloid complex.

A higher level of the functioning of the prooxidant-antioxidant homeostasis occurs in females compared with males according to the parameters of lipid peroxidation, oxidative protein modification and the activity of antioxidant enzymes in the brain structures of the control animals. Sexual dimorphism of the influence of prenatal stress on the prooxidant-antioxidant interrelations in the cerebral structures includes more considerable disturbances of the activity of antioxidant enzymes in females and essential changes of oxidative protein modification in males.

The fibrino- and proteolytic activity in the limbico-hypothalamic structures of the brain of the control rats are also characterized by sexual dimorphism. Prenatal stress has more extensive and considerable effects on the indices of the fibrinolytic activity on the female brain and the proteolytic activity – in the male brain.

The obtained findings substantiate the expediency of the gender approach to the principles of correcting the manifestations of prenatal stress.

**Key words:** prenatal stress, limbico-hypothalamic structures, reproductive system, stress-reactivity, sexual dimorphism.