

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ**



**II Науково-практична internet-конференція
з міжнародною участю**

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І
ХВОРОБ ТА ЇХНЯ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

**21 ЛИСТОПАДА 2019
ХАРКІВ-Україна**

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ ВІДПОВІДІ НЕЙРОНІВ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЗА УМОВ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ДІЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Шаменко В. О., Каджарян Є. В., Абрамов А. В.

*Запорізький державний медичний університет,
abramov@zsmu.pp.ua*

Мозок є центральним органом адаптації організму до різних соціальних і фізичних стресорів, оскільки він визначає стратегію нейрофізіологічних, нейроендокринних і поведінкових реакцій, які можуть бути руйнівними або захисними для організму в умовах гострого або хронічного стресу. Реакції мозку пов'язані не тільки зі стимуляцією гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної (ГГАКС) і вегетативної нервової системи, але і регулюючими чинниками цих систем на метаболізм, активність про- і протизапальних компонентів імунної системи (McEwen B.S., 2007-2015). Реактивність ГГАКС у відповідь на дію стресора будь-якої природи певною мірою визначають паравентрикулярні ядра гіпоталамуса, які завдяки синтезу багатьох ключових нейропептидів забезпечують розвиток адаптаційних реакцій і формування резистентності організму до стресу. Універсальним стресором за своєю природою дії на організм є гіпоксична гіпоксія, яка при багатоденному дозованому впливі викликає стійке підвищення загальної резистентності організму до багатьох патогенів: гострої гіпоксії, гіперкапнії, гіпероксії, гіпокінезії, іонізуючого випромінювання, фізичного навантаження (Караш Ю.М. та співав., 1988; McEwen B.S., 2007; Березовський В.А., 2012).

Метою дослідження було вивчити особливості функціонального стану пептидергічних нейронів медіального дрібноклітинного суб'ядра паравентрикулярного ядра гіпоталамуса (PVNmp) при багатоденній дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії і в постгіпоксичний період.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 24 самцях щурів лінії Wistar. Переривчасту гіпоксію моделювали щоденним 6-годинним перебуванням щурів на висоті 6000 м ($pO_2 = 9,8\%$) протягом 15 днів, постгіпоксичний період тривав 10 днів. Розподіл кортикотропін-релізинг гормона (CRH), [Arg⁸]-вазопресина (AVP), β -ендорфіну, білків cFos та NF- κ B досліджували методами кількісної імунофлюоресценції в серійних фронтальних зрізах гіпоталамуса за допомогою мишачих моноклональних антитіл (IgG) та мишачим IgG-каппа-зв'язуючим протеїном, кон'югованим із FITC, виробництва Santa Cruz Biotechnology (США). Вивчення імунофлюоресцентної реакції проводили на флюоресцентному мікроскопі AxioImager M2 (Zeiss, Німеччина), оснащеного камерою AxioCam-HRm (Zeiss, Німеччина), із застосуванням високоемісійного світлофільтру 38HE (Zeiss, Німеччина). Кількісний аналіз імунофлюоресцентної реакції проводили за допомогою системи цифрового аналізу зображення AxioVision-4.8.2 (Zeiss, Німеччина).

Результати. Переривчаста гіпобарична гіпоксія стимулювала помірну гіпертрофію нейронів PVNmp, яка проявлялася підвищенням площі тіла нейронів на 10 % і збільшенням концентрації РНК в цитоплазмі на 37 %.

Це свідчило про підвищення функціональної і секреторної активності PVNmp. Індикатором нейросекреторної активності гіпоталамічних нейронів є білок cFos. Гіпоксичні впливи підвищували концентрацію білка cFos в PVNmp на 37 %, збільшували площу імунореактивності до AVP у 2,5 рази, а до CRH і β -ендорфіну в 3 рази. Підвищення імунореактивності свідчило про посилення синтезу нейропептидів у відповідь на гіпоксію наростанням концентрації AVP в PVNmp в 6,6 разів, β -ендорфіну в 7 разів, і CRH в 8,5 разів.

Ми вважаємо, що підвищення нейроендокринної реакції нейронів PVNmp безпосередньо викликано дією гіпоксії і може бути опосередковано активацією гену *hif-1 α* . Дійсно, гіпоксичні чинники приводили до збільшення площі імунореактивності до HIF-1 α в PVNmp на 60 %, наростання концентрації білка HIF-1 α в 2.5 рази. Отримані дані свідчать про те, що гіпоксичні чинники стимулюють нейросекреторну активність нейронів PVNmp, призводять до збільшення синтезу і секреції гормонів, що активують ГГАКС.

По закінченню 10-денного постгіпоксичного періоду ознаки помірної гіпертрофії нейронів PVNmp зберігалися. Більш того, площа нейронів збільшилася на 25 % ($p < 0.05$) у порівнянні з датою закінчення дії гіпоксії. Зберігалися на високому рівні показники імунореактивності до білку HIF-1 α та його концентрація в PVNmp на фоні відновлення концентрації маркера нейросекреторної активності білка cFos. Незважаючи на це, в PVNmp зберігалися високі показники імунореактивності до CRH і β -ендорфіну, а також висока концентрація цих нейропептидів у нейронах. У той же час, в постгіпоксичний період в 4 рази скорочувалася площа імунореактивності до AVP, а концентрація даного нейрогормону в нейронах PVNmp зменшувалася на 40 % у порівнянні з контролем. Тим не менш, можна припустити збереження високих показників нейросекреторної активності PVNmp в постгіпоксичний період.

Наші дослідження переконливо демонструють, що переривчаста дія гіпобаричної гіпоксії значно збільшує нейроендокринний потенціал паравентрикулярного ядра гіпоталамуса не тільки по закінченню гіпоксичних тренувань, але і зберігає його у віддалений постгіпоксичний період. Це сприяє підвищенню функціонального рівня активності ГГАКС на тривалий час і віддзеркалює формування стійкого системного структурного сліду адаптації до гіпоксії.

Висновки.

1) Переривчаста гіпобарична гіпоксія стимулює нейросекреторну активність нейронів PVNmp, і збільшує синтез і секрецію гормонів CRH і AVP, що активують ГГАКС. Синтез білків-індикаторів секреторної відповіді пептидергічних нейронів (білка cFos) і клітинної реакції на гіпоксію (білка HIF 1 α) також наростає.

2) Високі показники нейросекреторної активності PVNmp в постгіпоксичний період зберігаються і свідчать про формування нейроендокринних механізмів адаптації ГГАКС до тривалої дії гіпоксії.