

УДК 616.831. – 018 - 053

О.В.Ткачук, С.С.Ткачук, В.Ф.Мислицький, О.М.Леньков

## ЕПІГЕНЕТИЧНА МОДИФІКАЦІЯ ЗВ'ЯЗКІВ ІМУННОЇ ТА НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМ ПРЕНАТАЛЬНИМИ СТРЕСОРНИМИ ВПЛИВАМИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** пренатальний стрес, Т-активін,  $\beta$ -ендорфін, серотонін, трийодтиронін, пролактин.

Дані літератури про порушення імунного статусу в людей і тварин із синдромом пренатального стресу в даний час практично не виходить за межі констатації різних їх проявів. Разом із тим, численні нейрохімічні та ендокринні модифікації, які лежать в основі виникнення даного синдрому, неминуче повинні спричиняти дизрегуляцію імунних процесів. Важливими аргументами на користь можливості імпринтингових порушень функціонування тимуса є його пренатальна реактивність до дії різноманітних чинників середовища, екзогенних глюкокортикоїдів і деяких інших гормонів.

Саме тому нами було досліджено вплив тимічних пептидів на окремі нейрохімічні, нейропептидні та біохімічні показники стану лімбіко-гіпоталамічних структур мозку. Дослідження проведено на тваринах тримісячного віку, матері яких з 15-го по 21-й день вагітності щоденно зазнавали одногодинного жорсткого іммобілізаційного стресу. Контрольну групу склали шурі того ж віку, народжені інтактними самками.

Групі тварин внутрішньоочередно вводили Т-активін у дозі 5 мкг/кг маси тіла впродовж п'яти днів. Через 6 год після останньої ін'єкції проводили евтаназію шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, мозок швидко забирали на холоді й відразу ж занурювали в рідкий азот. Визначали базальний та індукований Т-активіном вміст  $\beta$ -ендорфіну ("Inc Star", США, пмоль на г тканини) серотоніну "Serotonine" ("Immunotech", Франція, нмоль/г тканини) в перегородці мозку (ПМ), преоптичній ділянці (ПОД), медіобазальному гіпоталамусі (МБГ) та мигдалеподібному комплексі (МК). Структури забирали, звіряючись з атласом стереотаксичних координат. У плазмі крові визначали вміст тиротропіну (ТТГ), трийодтироніну ( $T_3$ ), тироксину ( $T_4$ ) та пролактину наборами фірми "Хьюмен" (Німеччина), дотримуючись наданих фірмами інструкцій. Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

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

Проведене дослідження показало, що іммобілізація вагітних самок спричиняє зміни вмісту  $\beta$ -ендорфіну в усіх досліджених ділянках мозку їх тримісячних нащадків-самців, за винятком МК. Ці зміни неоднозначні (збільшення вмісту опіюду в ПМ та МБГ і зменшення – в ПОД), що може бути наслідком неоднотимчасного функціонального дозрівання й включення в нейроендокринні процеси нейропептидних механізмів різних структур, а також різної чутливості структур мозку до дії стероїдних гормонів – порушення рівня яких вважають основною причиною виникнення пренатального стрес-синдрому.

Уведення Т-активіну по-різному впливає на стан  $\beta$ -ендорфінергічних систем досліджених структур мозку - у контрольних тварин в ПОД та МК вміст опіюду к знижується, а в МБГ має місце його підвищення. Модифікуючий вплив пренатального стресу полягав у відсутності реакції опіодергічних систем ПОД та МБГ, при збереженні її в МК.

Аналіз структурного розподілу вмісту серотоніну в межах досліджених нами структур лімбіко-гіпоталамічного комплексу контрольних та дослідних тварин показав, що пренатальний стрес не впливав на рівні серотоніну в означених структурах, за винятком мигдалеподібного комплексу, де його вміст знижувався. Після введення Т-активіну в контрольних тварин відбулося суттєве зниження вмісту серотоніну в усіх досліджених структурах. Така реакція серотонінергічних систем мозку на функціональну активацію тимуса свідчить про існування негативного зворотного зв'язку між цими системами та залозою.

Наслідки введення Т-активіну пренатально стресованим тваринам принципово відрізнялися від тих, які мали місце в контролі. Зниження вмісту серотоніну за даних умов відбулося лише в ПОД та МБГ. В ПМ та МК вірогідних відмінностей не виявлено.

На наш погляд, отримані результати свідчать про втрату зворотного зв'язку між функціональним станом тимуса та серотонінергічними системами даних структур мозку під впливом пренатальних стресорних впливів. Цілком імовірно, що показані багатьма авторами порушення імунологічного статусу у тварин та людей з пренатальним стрес-синдромом можна до певної міри віднести на рахунок виявлених нами порушень, оскільки саме нейромедіатори забезпечують нейроімунотуляцію та беруть безпосередню участь в різноманітних імунних реакціях.

Дослідження ендокринних корелятив впливу Т-активіну було проведено за вмістом тиротропіну, тироксину, трийодтироніну та пролактину.

Конститутивний вміст ТТГ і  $T_4$  в плазмі крові контрольних тварин та щурів з синдромом пренатального стресу не відрізнявся, а  $T_3$  й пролактину – був вищим у тварин дослідної групи. У цілому, отримані нами дані узгоджуються з літературними щодо гормонального статусу в самців з пренатальним стрес-синдромом. Після введення Т-активіну відбулося вірогідне зростання рівня всіх досліджених гормонів у контрольних тварин та тиротропіну, тироксину й пролактину – в щурів з пренатальним стрес-синдромом. У тварин останньої групи спотерігалось значне зниження вмісту  $T_3$ . Враховуючи, що зниження вмісту  $T_3$  відбулося на тлі підвищення вмісту ТТГ та  $T_4$  можна думати, що причиною цього є порушення метаболізації тироксину в трийодтиронін, ймовірно, за рахунок сповільнення процесів дейодинації  $T_4$ . Привертає увагу також той факт, що приріст рівня пролактину у відповідь на введення Т-активіну в щурів дослідної групи набагато перевищував цей показник у контрольних.

Модифікована реакція трийодтироніну та пролактину на тимічні пептиди у тварин із пренатальним стрес-синдромом на наш погляд свідчить, що пренатальний стрес порушує імуоендокринні взаємовідносини. У свою чергу, це може бути однією з причин тих імунопатологій, які мають місце при синдромі пренатального стресу.

*O.V.Tkachuk, S.S.Tkachuk, V.F.Myslickij, A.M.Lenkov*

#### **EPIGENETIC MODIFICATION OF THE CONNECTION BETWEEN IMMUNE AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS BY PRENATAL STRESS EFFECTS**

**Bukovina State Medical Universi ( Chernivtsy)**

**Key words:** prenatal stress, thymus, limbic-hypothalamic structures, T-activin, serotonin,  $\beta$ -endorphin, triiodothyronine, prolactin.