

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019

Клінічна та експериментальна ПАТОЛОГІЯ



Т. XVIII, № 4(70), 2019

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"

Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research & Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

**KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA**

**CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY**

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XVIII, №4 (70), 2019

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор

В. Ф. Мислицький

Перший заступник головного редактора

С. С. Ткачук

Відповідальні секретарі:

С. Є. Дейнека

О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д. мед. н., проф. В.М. Пашковський

д. мед. н., проф. О.І. Федів

д. мед. н., проф. Т.В. Сорокман

Редакційна колегія:

Булик Р.Є.

Власик Л.І.

Денисенко О.І.

Івашук О.І.

Ілашук Т.О.

Колоскова О.К.

Кошовчук В.М.

Масікевич Ю.Г.

Пашковський В.М.

Полянський І.Ю.

Сорокман Т.В.

Федів О.І.

Цигикало О.В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ

Тел./факс: (0372) 553754. **E-mail** lapagalina46@gmail.com

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.bsmu.edu.ua/files/KEP/>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки**

ім. В.І. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); проф. Е.М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. А.І. Березнякова (Харків, Україна); проф. В.В. Братусь (Київ, Україна); проф. І.М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин; чл.-кор. АМН України, проф. В.А. Міхньов (Київ, Україна); чл.-кор. НАМН України, проф. М.Г. Проданчук; акад. АМН, чл.-кор. НАН України, О.Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С. Стойка (Львів, Україна); акад. НАМН, чл.-кор. НАН України М.Д. Тронько; проф. В.В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В.О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. В. О. Шумаков (Київ, Україна).

Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 р., № 975 журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку наукових фахових видань України, категорія Б

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням вченої ради вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет (протокол № 4 від 28.11.2019 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка -
М.П. Мотрук
Наукове редагування - редакції

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.

Редагування англійського тексту - Г.М. Лапи

Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Коректор - І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного забезпечення:
І.Б. Горбатюк
Л.І. Сидорчук
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2019

© **Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol.), 2019**
Founded in 2002
Publishing four issues a year

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2019

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ОТВЕТА КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ И МЕЛКОКЛЕТОЧНЫХ ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА НА ПРЕРЫВИСТОЕ ДЕЙСТВИЕ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

А.В. Абрамов, В.А. Шаменко

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова:

гипоталамус,
гипоксическая гипоксия,
вазопрессин,
белок cFos, белок HIF

Клінічеська та експериментальна патологія Т.18, №4 (70). С.03-09.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.283

E-mail: abramov@zsmu.pp.ua

Мозг является центральным органом, формирующим стратегию нейроэндокринной адаптации организма к различным стрессорам. Одним из важных звеньев формирования нейроэндокринной адаптации мозга на стресс являются паравентрикулярные ядра гипоталамуса (ПВЯ), которые определяют реактивность всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и обеспечивают развитие адаптационных реакций и формирование резистентности организма к стрессу.

Цель работы - изучить особенности функционального состояния вазопрессинергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса при многодневном действии прерывистой гипоксической гипоксии и в постгипоксический период.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 самцах крыс линии Вистар. Прерывистую гипоксию моделировали ежедневным 6-часовым пребыванием крыс на высоте 6000 м ($pO_2 = 9,8\%$) в течение 15 дней, постгипоксический период длился 10 дней. Распределение вазопрессина, белков cFos, HIF-1 α и HIF-3 α в субъядрах ПВЯ исследовали методами количественной иммунофлуоресценции в серийных фронтальных срезах гипоталамуса.

Результаты. Прерывистые гипоксические воздействия приводили к достоверному повышению содержания исследуемых биомаркеров функциональной активности пептидергических нейронов ПВЯ. Так, в области латеральной части заднего крупноклеточного субъядра ПВЯ содержание вазопрессина увеличилось в 5,9 раз, белка cFos - на 80 %, белка HIF-1 α - в 3,4 раза и белка HIF-3 α - в 3 раза. В области медиального мелкоклеточного субъядра ПВЯ после окончания гипоксических воздействий содержание вазопрессина увеличилось в 6,6 раза, белка cFos - на 37 %, белка HIF-1 α - в 2,5 раза и белка HIF-3 α - на 73 %. В постгипоксический период отмечалось уменьшение содержания вазопрессина в ПВЯ. При этом, если в латеральной части заднего крупноклеточного субъядра ПВЯ, по сравнению с гипоксическим периодом, уровень вазопрессина снижился в 4 раза и сохранялся на 43 % повышенным в сравнении с контрольными животными, то в медиальном мелкоклеточном субъядре ПВЯ содержание нейропептида снижалось в 11 раз и становилось на 38 % ниже, чем до начала гипоксических воздействий.

Выводы. Гипоксическая гипоксия стимулирует образование вазопрессина, белков семейства HIF и cFos в латеральной части заднего крупноклеточного и медиальном мелкоклеточном субъядрах ПВЯ. В постгипоксический период наблюдается угнетение синтеза вазопрессина в нейронах медиального мелкоклеточного субъядра при сохранении повышенной функциональной активности нейронов латеральной части заднего крупноклеточного субъядра ПВЯ.

Ключові слова:

гіпоталамус,
гіпоксична гіпоксія,
вазопресин, білок cFos, білок HIF

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №4 (70). С.03-09.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ ВІДПОВІДІ КРУПНОКЛІТИННИХ ТА ДРІБНОКЛІТИННИХ ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧНИХ НЕЙРОНІВ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА НА ПЕРЕРИВЧАСТУ ДІЮ ГИПОКСИЧНОЇ ГИПОКСІЇ

А.В. Абрамов, В.О. Шаменко

Мозок є центральним органом, що формує стратегію нейроендокринної адаптації організму до різних стресорів. Однією з важливих ланок формування нейроендокринної адаптації мозку до стресу є паравентрикулярні ядра гіпоталамуса (ПВЯ), які визначають реактивність усіх ланок гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи та забезпечують розвиток адаптаційних реакцій і формування резистентності організму до стресу.

Мета роботи - вивчити особливості функціонального стану вазопресинергічних нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса при багатоденній дії переривчастої гіпоксичної гіпоксії і в постгіпоксичний період.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 30 самцях щурів лінії Вістар. 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 вазопресину, білків cFos, HIF-1 α і HIF-3 α в суб'ядрах ПВЯ досліджували методами кількісної імунофлуоресценції в серійних фронтальних зрізах гіпоталамуса.

Результати. Гіпоксична гіпоксія призводила до достовірного підвищення вмісту досліджуваних біомаркерів функціональної активності пептидергічних нейронів ПВЯ. Так, у ділянці латеральної частини заднього крупноклітинного суб'ядра ПВЯ вміст вазопресину збільшився в 5,9 рази, білка cFos - на 80 %, білка HIF-1 α - в 3,4 рази і білка HIF-3 α - в 3 рази. В ділянці медіального дрібноклітинного суб'ядра ПВЯ після закінчення гіпоксичних впливів вміст вазопресину збільшився у 6,6 рази, білка cFos - на 37 %, білка HIF-1 α - у 2,5 рази і білка HIF-3 α - на 73 %. У постгіпоксичний період відзначалося зменшення вмісту вазопресину в ПВЯ. При цьому, якщо в латеральній частині заднього крупноклітинного суб'ядра ПВЯ, порівняно з гіпоксичним періодом, рівень вазопресину знижувався в 4 рази і залишався на 43 % вищим, ніж у контрольних тварин, то в медіальному дрібноклітинному суб'ядрі ПВЯ вміст нейропептиду знижувався в 11 разів і був на 38 % нижчим, ніж до початку гіпоксичних впливів.

Висновки. Гіпоксична гіпоксія стимулює утворення вазопресину, білків сімейства HIF і cFos у латеральній частині заднього крупноклітинного і медіальному дрібноклітинному суб'ядрах ПВЯ. У постгіпоксичний період спостерігається пригнічення синтезу вазопресину в нейронах медіального дрібноклітинного суб'ядра при збереженні підвищеної функціональної активності нейронів латеральної частини

Key words:

hypothalamus,
hypoxic hypoxia,
vasopressin, cFos
protein, HIF
proteins.

Clinical and
experimental
pathology. Vol. 18,
№4 (70), P.03-09.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE NEUROENDOCRINE RESPONSES OF THE MAGNOCELLULAR AND PARVOCELLULAR VASOPRESSINERGIC NEURONS OF THE PARAVENTRICULAR NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS UNDER THE INTERMITTENT HYPOXIC HYPOXIA

A.V.Abramov, V.A.Shamenko

The brain is the central organ that forms the strategy of neuroendocrine adaptation to various stressors. One of the important mechanisms of brain neuroendocrine adaptation to stress is associated with the paraventricular nuclei of the hypothalamus (PVH). Neuropeptides, which are synthesized in PVH, determine the reactivity of all parts of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, and ensure the adaptive reactions development and the formation of the body's resistance to stress.

Objective. To study the features of the functional state of vasopressinergic neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus under influence of many days intermittent hypoxic hypoxia and in the long-term post-hypoxic period.

Materials and methods. The research was carried out on 30 male Wistar rats. Intermittent hypoxia was modeled by a daily 6-hour stay of rats at the stimulated altitude of 6000 m (pO_2 9.8%) for 15 days, the post-hypoxic period lasted 10 days. The expression of vasopressin, cFos, HIF-1 α , and HIF-3 α proteins in PVH subnuclei was investigated by quantitative immunofluorescence methods in serial frontal sections of the hypothalamus.

Results. Intermittent hypoxic hypoxia led to a significant increase in the content of the studied biomarkers of the functional activity of the peptidergic PVH neurons. So, in the lateral part of the posterior magnocellular subdivision of PVH, the vasopressin content was increased by 5.9 times, cFos protein by 80%, HIF-1 α protein by 3.4 times and HIF-3 α protein by 3 times. After the end of the hypoxic effects, the vasopressin content in the region of the medial parvocellular subdivision of PVH was increased by 6.6 times, cFos protein - by 37%, HIF-1 α protein by 2.5 times, and HIF-3 α protein by 73%. In the post-hypoxic period, a decrease in the content of vasopressin in PVH was noted. At the same time, while in the lateral part of the posterior magnocellular subdivision of PVH compared with the hypoxic period, the level of vasopressin was decreased by 4 times and remained by 43% higher than in the control animals, in the medial parvocellular subdivision of PVH the neuropeptide content decreased by 11 times and was by 38 % lower than before the onset of the hypoxic effects.

Conclusions. Hypoxic hypoxia stimulates an increase in the formation of vasopressin, proteins of the HIF family and cFos in the lateral part of the posterior magnocellular and medial parvocellular subdivisions of PVH. In the post-hypoxic period, inhibition of vasopressin synthesis in neurons of the medial parvocellular subdivision is observed while maintaining the increased functional activity of neurons in the lateral part of the posterior magnocellular subdivision of the PVH.

Вступлення

Мозг являється центральним органом адаптації організму к различным социальным и физическим стрессорам, поскольку он определяет стратегию нейрофизиологических, нейроэндокринных и поведенческих реакций, которые могут быть защитными или разрушительными для организма в условиях действия острого или хронического стресса. Реакции мозга связаны не только со стимуляцией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной (ГТАКС) и вегетативной нервной системы, но и с регулирующим влиянием этих систем на метаболизм, активность про- и противовоспалительных компонентов иммунной системы [1, 2]. Одним из важных звеньев нейроэндокринной адаптации мозга к стрессу являются паравентрикулярные ядра гипоталамуса (ПВЯ), которые определяют реактивность всех звеньев ГТАКС и обеспечивают развитие адаптационных реакций и формирование резистентности организма к стрессу [3, 4]. Считается, что специфическим активатором ГТАКС является кортикотропин-рилизинг гормон (кортиколиберин), синтезируемый нейронами медиального мелкоклеточного субъядра ПВЯ [5, 6]. Именно кортиколиберин запускает каскад интегрального нейроэндокринного ответа аденогипофиза и коры надпочечников на стресс, в результате чего в крови увеличивается концентрация АКТП и глюкокортикоидов [5, 7]. Степень повышения секреции глюкокортикоидов в значительной мере определяет силу и специфику эффектов стрессора, а также последствия его действия на организм [7, 8]. Нейроны медиального мелкоклеточного субъядра ПВЯ обладают возможностью одновременно с кортиколиберином синтезировать [Arg8]-вазопрессин, который оказывает стимулирующий и, совместно с кортиколиберином, перmissive эффекты на синтез АКТП и кортикостероидов [4, 9, 10]. При этом ряд исследований показывает более раннюю активацию вазопрессинергической системы на стресс по сравнению с кортиколиберинергической [11, 12]. Вместе с тем, основным местом синтеза вазопрессина в ПВЯ являются крупноклеточные нейроны рядом расположенной латеральной части заднего крупноклеточного субъядра ПВЯ [6, 13].

Цель работы

Изучить особенности функционального состояния вазопрессинергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса при многодневном действии прерывистой гипоксической гипоксии и в постгипоксический период.

Материал и методы исследований

Исследование проведено на 30 половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 220-250 г, которые были

разделены на 3 группы по 10 животных в каждой: I - контрольная; II - с 15-дневными гипоксическими тренировками; III - с 10-дневным постгипоксическим периодом. Прерывистую гипоксическую гипоксию моделировали ежедневным 6-часовым пребыванием крыс в вентилируемой барокамере (объем 1,0 м³) с постепенным повышением высоты с 1000 м до 6000 м с 1-го по 6-й дни эксперимента (по 1000 м в день), и последующим пребыванием на высоте 6000 м (pO₂=9,8%) вплоть до 15-го дня исследований. Животные контрольной группы находились на протяжении такого же периода времени в вентилируемой барокамере при нормальном атмосферном давлении (высота проведения исследований - 86 м над уровнем моря). Вне эксперимента все животные находились в унифицированных условиях вивария на стандартном рационе питания.

Через 24 часа после окончания эксперимента животных декапитировали под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг) в соответствии с требованиями международных принципов Европейской конвенции (Страсбург, 1985). Мозг быстро извлекали и на 20 часов помещали в фиксатор Буэна. После стандартной гистологической обработки мозг заливали в парапласт (MkComnick, США) и затем на ротационном микротоме готовили серийные фронтальные срезы гипоталамуса толщиной 14 мкм. Перед постановкой иммунофлюоресцентной реакции срезы депарафинировали и демаскировали в цитратном РТ-буфере (pH=6,0) в РТ-модуле (Thermo Scientific, США). В качестве первичных антител для непрямой иммунофлюоресцентной реакции использовали мышинные моноклональные антитела (IgG) к вазопрессину (sc-390723), белкам cFos (sc-271243), HIF-1 α (sc-53546) и HIF-3 α (sc-390769) производства Santa Cruz Biotechnology (США), с которыми срезы инкубировали 24 часа при T=+4°C. В качестве вторичных антител использовали мышинный IgG-каппа-связывающий протеин, конъюгированный с FITC (Santa Cruz Biotechnology, США), с которым срезы инкубировали 45 минут при T=+36°C. После инкубации срезы отмывали в фосфатном буфере (pH=7,4) и заключали в смесь глицерин/фосфатный буфер (9:1).

Изучение иммунофлюоресцентной реакции проводили на флюоресцентном микроскопе AxioImager M2 (Carl Zeiss, Германия), оснащённом камерой AxioCam 5HRm (Carl Zeiss, Германия), с применением высокоэмиссионного светофильтра 38HE (λ_{ex} =470/40 нм, λ_{em} =525/50 нм) (Carl Zeiss, Германия). Количественный анализ иммунофлюоресцентной реакции проводили с помощью системы цифрового анализа изображения AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Германия) и вычисляли удельный показатель суммарного содержания исследуемых биомаркеров (усл. ед. иммунофлюоресценции - E_{итд}) в области субъядра ПВЯ.

Статистический анализ экспериментальных данных проводили пакетом программ для статистического анализа EXCEL 2003 (Microsoft Corp.). Для оценки достоверности различий в группах применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В условиях нормоксии у животных отмечались одинаковые показатели базальной экспрессии вазопрессина в крупноклеточных и мелкоклеточных субъядрах ПВЯ: $727,4 \pm 40,8 E_{\text{нф}}$ в латеральной части заднего крупноклеточного субъядра, и $771,6 \pm 76,6 E_{\text{нф}}$ - в медиальном мелкоклеточном субъядре.

Прерывистые гипоксические воздействия приводили к достоверному повышению содержания всех исследуемых биомаркеров-показателей функциональной активности пептидергических нейронов ПВЯ. Так, в области латеральной части заднего крупноклеточного

субъядра ПВЯ содержание вазопрессина увеличивалось в 5,9 раз, белка cFos - на 80 %, белка HIF-1 α - в 3,4 раза и белка HIF-3 α - в 3 раза (табл. 1).

В то же время, в области медиального мелкоклеточного субъядра ПВЯ после окончания гипоксических воздействий содержание вазопрессина увеличивалось в 6,6 раза, белка cFos - на 37 %, белка HIF-1 α - в 2,5 раза и белка HIF-3 α - на 73 % (табл. 2).

Таким образом, многодневное действие гипоксической гипоксии приводит к примерно одинаковому повышению содержания вазопрессина в мелкоклеточных и крупноклеточных субъядрах ПВЯ. В единичных исследованиях на крысах было показано, что однократное 2-часовое ($pO_2=10\%$) [14], а также 3-недельное (ежедневно по 6 часов, $pO_2=9,8\%$) [11, 12] действие гипоксической гипоксии вызывает умеренную гипертрофию пептидергических нейронов ПВЯ, а также увеличивает иммунореактивность к кортиколиберину, вазоп-

Таблица 1

Показатели нейроэндокринной активности нейронов латеральной части заднего крупноклеточного субъядра паравентрикулярного ядра гипоталамуса ($M \pm m$)

| Содержание биомаркера, $E_{\text{нф}}$ | Группы животных | | |
|----------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------------|
| | Контрольная | Гипоксическая гипоксия | Постгипоксический период |
| Вазопрессин | $727,4 \pm 40,8$ | $4301,4 \pm 409,2^*$ | $1038,8 \pm 30,9^{*#}$ |
| cFos | $12,70 \pm 2,01$ | $22,83 \pm 2,74^*$ | $19,97 \pm 2,09^*$ |
| HIF-1 α | $0,039 \pm 0,003$ | $0,134 \pm 0,016^*$ | $0,073 \pm 0,008^{*#}$ |
| HIF-3 α | $0,030 \pm 0,002$ | $0,090 \pm 0,009^*$ | $0,036 \pm 0,002^{*#}$ |

Примечание: здесь и далее в таблицах: достоверность отличий $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе (*) и после гипоксических тренировок (#)

Таблица 2

Показатели нейроэндокринной активности нейронов медиального мелкоклеточного субъядра паравентрикулярного ядра гипоталамуса ($M \pm m$)

| Содержание биомаркера, $E_{\text{нф}}$ | Группы животных | | |
|----------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------------|
| | Контрольная | Гипоксическая гипоксия | Постгипоксический период |
| Вазопрессин | $771,6 \pm 76,6$ | $5126,7 \pm 324,5^*$ | $474,0 \pm 31,6^{*#}$ |
| cFos | $18,33 \pm 1,86$ | $25,13 \pm 1,09^*$ | $18,85 \pm 2,05^{\#}$ |
| HIF-1 α | $0,200 \pm 0,011$ | $0,493 \pm 0,032^*$ | $0,396 \pm 0,033^{*#}$ |
| HIF-3 α | $0,145 \pm 0,007$ | $0,253 \pm 0,017^*$ | $0,263 \pm 0,016^{*#}$ |

рессину и β -эндорфину в гипоталамусе. Вместе с тем, при обследовании людей, пребывающих различные сроки (от 3 до 30 дней) на высотах от 2000 м ($pO_2=16,5\%$) до 4500 м ($pO_2=12,0\%$), факт существенного повышения концентрации вазопрессина в крови не был установлен [15, 16]. Лишь в единственном наблюдении M. Rostrup (1998) было показано, что недельное пребывание альпинистов на высоте 4200 м ($pO_2=12,5\%$) в Гималаях приводило к повышению концентрации вазопрессина в крови в 1,5-2 раза [17]. Известно, что прерыв-

истый режим дозированных гипоксических нагрузок эффективно используется в клинической практике для повышения резистентности организма к острой гипоксии, гиперкапнии, гипероксии, гипокинезии, физической нагрузке [4, 18, 19]. При этом наиболее эффективным для повышения резистентности организма является использование прерывистого режима дыхания газовыми смесями с содержанием O_2 14-16 % для человека и 8-11 % - для лабораторной крысы [18, 20]. Подобный тип гипоксических воздействий может рассматривать-

ся как аллостатическая нагрузка, поддерживающая стабильность функциональных систем организма путем динамического изменения физиологических параметров под контролем высших интегративных центров головного мозга [21]. Результатом аллостатических изменений является оптимальная адаптация организма к требованиям окружающей среды и функциональная готовность организма к вероятному воздействию более интенсивной гипоксической нагрузки. В таком случае становится понятным отсутствие или слабовыраженное повышение уровня вазопрессина в крови у альпинистов при концентрации O_2 в воздухе 12-13 % - гипоксия такого уровня у подготовленных альпинистов уже является "нормальной" и ожидаемой в преддверии воздействия более интенсивной гипоксической нагрузки при восхождении на семитысячники ($pO_2 < 8,5$ %) и восьмитысячники ($pO_2 < 7,4$ %).

С другой стороны, в клинической практике частый случай нарастающей гипоксической нагрузки наблюдается при фетальной гипоксии и при асфиксии/аноксии плода при родах. При этом однозначно было показано, что нарастание гипоксии плода сопровождается значительным повышением концентрации вазопрессина в крови, и это следует рассматривать как важный критерий нейроэндокринной адаптации ключевых физиологических систем кислородного обеспечения организма (сердечно-сосудистой и дыхательной) к послеродовому периоду жизни [14, 22, 23, 24].

Вместе с тем, несмотря на одинаковую динамику повышения содержания вазопрессина, в целом реакция крупноклеточных и мелкоклеточных субъядер ПВЯ на гипоксию отличается. Это выражается большей кратностью повышения экспрессии белков семейства HIF при гипоксии в крупноклеточных нейронах, несмотря на более высокие абсолютные значения данного параметра в мелкоклеточных нейронах, у которых в условиях нормоксии базальные показатели экспрессии белка HIF-1 α в 5,1 раза, а белка HIF-3 α - в 4,8 раз выше, чем в крупноклеточных нейронах. При этом реакция продуктов генов раннего нейросекреторного ответа c-fos - белка cFos - демонстрирует примерно одинаковый уровень интегрального нейросекреторного ответа мелкоклеточных и крупноклеточных нейронов на гипоксию.

Рассматривая дозированную гипоксическую нагрузку как фактор повышения резистентности организма к действию патогенов, следует учитывать устойчивость сформированных адаптивных изменений со стороны вазопрессинергической системы гипоталамуса. Так, в постгипоксический период в ПВЯ отмечалось уменьшение содержания вазопрессина. При этом, если в латеральной части заднего крупноклеточного субъядра ПВЯ по сравнению с гипоксическим периодом уровень вазопрессина снижался в 4 раза и оставался на 43 % повышенным в сравнении с контрольными животными, то в медиальном мелкоклеточном субъядре ПВЯ содержание нейропептида снижалось в 11 раз и было на 38 % ниже, чем до начала гипоксических воздействий. Характерно, что в постгипоксический период в крупноклеточных и мелкоклеточных нейронах

ПВЯ сохранялись более высокие параметры экспрессии белков семейства HIF по сравнению с контрольными животными, а показатель содержания белка cFos в латеральной части заднего крупноклеточного субъядра ПВЯ оставался без изменений ($p > 0,1$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что вазопрессинергическая система гипоталамуса, представленная крупноклеточными и мелкоклеточными нейронами, включается в механизмы нейроэндокринного ответа организма на многодневное действие периодической гипоксической гипоксии. При этом пептидергические нейроны крупноклеточных и мелкоклеточных субъядер ПВЯ демонстрируют примерно одинаковую реакцию на гипоксию. Примечательным фактом является способность нейронов медиального мелкоклеточного субъядра ПВЯ синтезировать наряду с вазопрессинем кортикотропин-рилизинг гормон, являющийся высокоспецифичным активатором синтеза АКТГ и, следовательно, кортикостероидов [5]. Последние, будучи анаболическими гормонами, обеспечивают молекулярные механизмы адаптации организма, повышают мощность энергетического и белкового обмена в клетках [25]. Поэтому, эффективность адаптации организма к действию стрессовых факторов однозначно связывают с пластичностью ГТАКС [4, 5]. Характерно, что вазопрессин потенцирует физиологический эффект кортиколиберина, а также способен самостоятельно активировать синтез АКТГ в гипофизе и кортикостероидов в надпочечниках [4, 5, 25, 26]. При этом, по мнению ряда авторов, вазопрессинергическая система гипоталамуса отвечает более ранней реакцией на гипоксию, нежели кортиколиберинергическая [11, 12]. В то же время, очевидны и отличительные особенности реакции крупноклеточных и мелкоклеточных вазопрессинергических нейронов ПВЯ, наиболее ярко проявляющиеся в постгипоксический период. Так, прекращение гипоксического стимула приводит к депрессии функциональной активности вазопрессинергической системы медиального мелкоклеточного субъядра ПВЯ в отличие от латеральной части заднего крупноклеточного субъядра, в котором сохраняется более высокий, чем у контрольных животных, уровень синтеза вазопрессина.

Мы полагаем, что вазопрессинергическая система ПВЯ играет важную роль в нейроэндокринной адаптации организма к кислородной недостаточности. При этом головной мозг выступает в качестве центрального сенсора кислорода, который, учитывая секундные потребности организма, формирует многоканальные дублирующие и взаимно усиливающие механизмы нейроэндокринного обеспечения адаптации к гипоксии [21, 27]. При этом вазопрессин, как филогенетически более древний по происхождению нейрогормон, выступает и как основной канал эндокринного обеспечения "неспецифической", базовой адаптации организма к критически изменяющимся условиям окружающей среды, так и как вспомогательный канал, дублирующий и усиливающий действие специфического нейроэндокринного регулятора адаптации - кортиколиберинергической системы медиального мелкоклеточ-

ного ядра ПВЯ.

Выводы

1. Гипоксическая гипоксия стимулирует образование вазопрессина, белков семейства NIF и cFos в латеральной части заднего крупноклеточного и медиальном мелкоклеточном субъядрах ПВЯ.

2. В постгипоксический период наблюдается угнетение синтеза вазопрессина в нейронах медиального мелкоклеточного субъядра при сохранении повышенной функциональной активности нейронов латеральной части заднего крупноклеточного субъядра ВПЯ.

Перспективы дальнейших исследований

Предполагается установить особенности реактивности пептидергических нейронов ПВЯ на острую гипоксию в ключевые периоды адаптации организма к гипоксической гипоксии.

Список литературы:

1. McEwen BS. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage*. 2009;47(3):911-3. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.071
2. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353-63. doi: 10.1038/nn.4086
3. Мэерсон ФЗ. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. Москва: Hypoxia Medical LTD; 1993. 334 с.
4. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873-904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006
5. Bonfiglio JJ, Inda C, Refojo D, Holsboer F, Arzt E, Silberstein S. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved. *Neuroendocrinology*. 2011;94(1):12-20. doi: 10.1159/000328226
6. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Ann Rev Neurosci*. 1983;6:269-324. doi: 10.1146/annurev.ne.06.030183.001413
7. Резников АГ. Эндокринологические аспекты стресса. *Международный эндокринологический журнал*. 2007;4:20-4.
8. Busnardo C, Tavares RF, Resstel LB, Elias JL, Correa FM. Paraventricular nucleus modulates autonomic and neuroendocrine responses to acute restraint stress in rats. *Aut Neurosci*. 2010;158(1-2):51-7. doi: 10.1016/j.autneu.2010.06.003
9. Volpi S, Rabadan-Diehl C, Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress*. 2004;7(2):75-83. doi: 10.1080/10253890410001733535
10. Sivukhina EV, Jirikowski GF. Magnocellular hypothalamic system and its interaction with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Steroids*. 2016;111:21-8. doi: 10.1016/j.steroids.2016.01.008
11. Абрамов АВ. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние пептидергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса и нейронов ствола мозга крысы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1998;84(3):173-81.
12. Колесник ЮМ, Орестенко ЮИ, Абрамов АВ. Состояние вазопрессин-, окситоцин- и кортиколиберинсинтезирующих структур гипоталамуса у крысы с сахарным диабетом при гипоксических воздействиях. *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1993;79(9):34-42.
13. Silverman AJ, Zimmerman EA. Magnocellular neurosecretory system. *Annu Rev Neurosci*. 1983;6:357-80. doi: 10.1146/annurev.ne.06.030183.002041
14. Coldren KM, Li DP, Kline DD, Hasser EM, Heesch CM. Acute hypoxia activates neuroendocrine, but not presympathetic, neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: differential

role of nitric oxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2017[cited 2019 Dec 17];312(6):R982-R985. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpregu.00543.2016> doi: 10.1152/ajpregu.00543.2016

15. Ramirez G, Hammond M, Agosti SJ, Bittle PA, Dietz JR, Colice GI. Effects of hypoxemia at sea level and high altitude on sodium excretion and hormonal levels. *Aviat Space Environ Med*. 1992;63(10):891-8.

16. Robach P, Lafforgue E, Olsen NV, Dechaux M, Fouqueray B, Westerterp-Plantenga M, et al. Recovery of plasma volume after 1 week of exposure at 4,350 m. *Pflügers Arch*. 2002;444(6):821-8. doi: 10.1007/s00424-002-0894-x

17. Rostrup M. Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand*. 1998;162(3):389-99. doi: 10.1046/j.1365-201X.1998.00335.x

18. Борезовский ВА. Цветок Гильгамеша. Природная и инструментальная оротерапия (очерки о горах и их влиянии на организм человека). Донецк: Заславский АЮ; 2012. 304 с.

19. Караш ЮМ, Стрелков РБ, Чижов АЯ. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. Москва: Медицина; 1988. 351 с.

20. Xi L, Serebrovskaya TV, editors. Intermittent hypoxia: from molecular mechanism to clinical applications. New York: Nova Science Publishers; 2009. 616 p.

21. Sterling P. Allostasis: A model of predictive regulation. *Physiol Behav*. 2012;106(1):5-15. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.06.004

22. Ostergaard L, Rudiger A, Wellmann S, Gammella E, Beck-Schimmer B, Struck J, et al. Arginine vasopressin marker copeptin is a sensitive plasma surrogate of hypoxic exposure. *Hypoxia (Auckl)* [Internet]. 2014[cited 2019 Dec 17];2:143-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045063/pdf/hp-2-143.pdf> doi: 10.2147/HP.S57894

23. Summanen M, B'ek S, Voipio J, Kaila K. Surge of peripheral arginine vasopressin in a rat model of birth asphyxia. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2018[cited 2019 Dec 10];12:2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780440/pdf/fncel-12-00002.pdf> doi: 10.3389/fncel.2018.00002

24. Myers DA, Ducey CA. Altitude, attitude and adaptation. *Adv Exp Med Biol*. 2014;814:147-57. doi: 10.1007/978-1-4939-1031-1_13

25. Nicolaidis NC, Kyrtzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):6-19. doi: 10.1159/000362736

26. Aguilera G, Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*. 2000;96(1-2):23-9. doi: 10.1016/S0167-0115(00)00196-8

References:

1. McEwen BS. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage*. 2009;47(3):911-3. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.071
2. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353-63. doi: 10.1038/nn.4086
3. Мэерсон ФЗ. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации [Adaptation medicine: mechanisms and protective effects of adaptation]. Moscow: Hypoxia Medical LTD; 1993. 334 p. (in Russian)
4. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873-904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006
5. Bonfiglio JJ, Inda C, Refojo D, Holsboer F, Arzt E, Silberstein S. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved. *Neuroendocrinology*. 2011;94(1):12-20. doi: 10.1159/000328226
6. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Ann Rev Neurosci*. 1983;6:269-324. doi: 10.1146/annurev.ne.06.030183.001413
7. Reznikov AG. Endokrinologicheskie aspekty stressa [Endocrinological aspects of stress]. *International journal of endocrinology and experimental pathology*. 2019. T.18, №4 (70)

rinology. 2007;4:20-4. (in Russian)

8. Busnardo C, Tavares RF, Resstel LB, Elias LJ, Correa FM. Paraventricular nucleus modulates autonomic and neuroendocrine responses to acute restraint stress in rats. *Aut Neurosci*. 2010;158(1-2):51-7. doi: 10.1016/j.autneu.2010.06.003

9. Volpi S, Rabadan-Diehl C, Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress*. 2004;7(2):75-83. doi: 10.1080/1025389041001733535

10. Sivukhina EV, Jirikowski GF. Magnocellular hypothalamic system and its interaction with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Steroids*. 2016;111:21-8. doi: 10.1016/j.steroids.2016.01.008

11. Abramov AV. Vliyanie interval'nykh gipoksicheskikh trenirovok na funktsional'noe sostoyanie peptidergicheskikh neuronov paraventrikulyarnogo yadra gipotalamusa i neuronov stvola mozga krysa [The effect of interval hypoxic training on the functional state of peptidergic neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus and rat brain stem neurons]. *Russian Journal of Physiology*. 1998;84(3):173-81. (in Russian)

12. Kolesnik YuM, Orestenko YuN, Abramov AV. Sostoyanie vazopressin-, oksitotsin- i kortikoliberinsinteziruyushchikh struktur gipotalamusa u krysa s sakharnym diabetom pri gipoksicheskikh vozdeystviyakh [The state of vasopressin, oxytocin and corticotropin synthesizing structures of the hypothalamus in rats with diabetes mellitus under hypoxic effects]. *Fiziologicheskii zhurnal im. IM. Sechenova*. 1993;79(9):34-42. (in Russian)

13. Silverman AL, Zimmerman EA. Magnocellular neurosecretory system. *Annu Rev Neurosci*. 1983;6:357-80. doi: 10.1146/annurev.ne.06.030183.002041

14. Coldren KM, Li DP, Kline DD, Hasser EM, Heesch CM. Acute hypoxia activates neuroendocrine, but not presympathetic, neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: differential role of nitric oxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2017[cited 2019 Dec 17];312(6):R982-R995. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpregu.00543.2016>

15. Ramirez G, Hammond M, Agosti SJ, Bittle PA, Dietz JR, Colice GI. Effects of hypoxemia at sea level and high altitude on sodium excretion and hormonal levels. *Aviat Space Environ Med*. 1992;63(10):891-8.

16. Robach P, Lafforgue E, Olsen NV, Dechaux M, Fouquieray B, Westerterp-Plantenga M, et al. Recovery of plasma volume

after 1 week of exposure at 4,350 m. *Pflugers Arch*. 2002;444(6):821-8. doi: 10.1007/s00424-002-0894-x

17. Rostrup M. Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand*. 1998;162(3):389-99. doi: 10.1046/j.1365-201X.1998.00335.x

18. Berezovskiy VA. Tsvetok Gilgamesha. Prirodnyaya i instrumental'naya oroterapiya (ocherki o gorakh i ikh vliyaniy na organizm cheloveka) [Gilgamesh Flower. Natural and instrumental orotherapy (essays on mountains and their impact on the human body)]. Donetsk: Zaslavskiy AYU; 2012. 304 p. (in Russian)

19. Karash YuM, Strelkov RB, Chizhov AY. Normobaricheskaya gipoksiya v lechenii, profilaktike i reabilitatsii [Normobaric hypoxia in the treatment, prevention and rehabilitation]. Moscow: Meditsina; 1988. 351 p. (in Russian)

20. Xi L, Serebrovskaya TV, editors. Intermittent hypoxia: from molecular mechanism to clinical applications. New York: Nova Science Publishers; 2009. 616 p.

21. Sterling P. Allostasis: A model of predictive regulation. *Physiol Behav*. 2012;106(1):5-15. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.06.004

22. Ostergaard L, Rudiger A, Wellmann S, Gammella E, Beck-Schimmer B, Struck J, et al. Arginine vasopressin marker copeptin is a sensitive plasma surrogate of hypoxic exposure. Hypoxia (Auckl) [Internet]. 2014[cited 2019 Dec 17];2:143-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045063/pdf/hp-2-143.pdf> doi: 10.2147/IIP.S57894

23. Summanen M, B'ek S, Voipio J, Kaila K. Surge of peripheral arginine vasopressin in a rat model of birth asphyxia. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2018[cited 2019 Dec 10];12:2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780440/pdf/fncel-12-00002.pdf> doi: 10.3389/fncel.2018.00002

24. Myers DA, Ducey CA. Altitude, attitude and adaptation. *Adv Exp Med Biol*. 2014;814:147-57. doi: 10.1007/978-1-4939-1031-1_13

25. Nicolaides NC, Kyrtzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):6-19. doi: 10.1159/000362736

26. Aguilera G, Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*. 2000;96(1-2):23-9. doi: 10.1016/s0167-0115(00)00196-8

Сведения об авторах:

Абрамов А.В. - д.мед.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии Запорожского государственного медицинского университета, руководитель Учебного медико-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета.

Шаменко В.А. - ассистент кафедры детских болезней факультета последипломного образования Запорожского государственного медицинского университета.

Відомості про авторів:

Абрамов А.В. - д.мед.н., професор, професор кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, керівник Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Шаменко В.А. - асистент кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

Information about authors:

Abramov A.V. - Ph.D., M.D. professor, professor of the Department of Pathological Physiology, Head of Scientific medical-laboratory center, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shamenko V.A. - M.D., assistant lecturer of the Department of Children Diseases of Faculty of postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 9.11.2019

Рецензент проф. С.С. Ткачук

© А.В. Абрамов, В.А. Шаменко, 2019