

УДК 612.826:612.273.2:612.115

Сопова І.Ю.

## ВПЛИВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ НА АКТИВНІСТЬ ФІБРИНОЛІЗУ В БАЗАЛЬНИХ ЯДРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ГІПОФУНКЦІЄЮ ЕПІФІЗУ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці

*Епіфіз відіграє важливу роль у процесах регуляції гомеостазу та старіння. Пригнічення функції епіфізу порушує ендogenousні добові ритми, пригнічує нічну секрецію мелатоніну, що може обумовлювати зниження стійкості організму до стресу. В експерименті на тваринах досягається епіфізектомією чи утриманням за умов постійного освітлення (фізіологічна епіфізектомія). Враховуючи це, метою нашої роботи стало дослідження показників активності тканинного фібринолізу за дії гострої гіпоксії як стресуючого фактору на тлі гіпофункції епіфізу в базальних ядрах головного мозку щурів. Гіпофункцію епіфізу моделювали шляхом утримання тварин впродовж тижня за постійного світла. Гостру гіпоксію моделювали шляхом імітації підйому щурів на висоту 12 000 м. Для дослідження забирали структури головного мозку: хвостате ядро, бліду кулю (палідум), прилегле ядро перегородки (аккумбенс), амігдаларний комплекс (амігдала). Активність фібринолізу в базальних ядрах визначали за інтенсивністю тканинного фібринолізу. Показано, що і гостра гіпоксія, і зниження функціональної активності епіфізу у щурів супроводжуються вираженим збільшенням активності фібринолізу у базальних ядрах. У той же час, у щурів із зниженою активністю пінеальної залози моделювання гострої гіпоксії, навпаки, призводило до значного падіння активності фібринолізу у цих структурах мозку у порівнянні з контролем. Таким чином, на підставі цього можна зазначити, що пригнічення функціональної активності пінеальної залози змінює чутливість структур головного мозку до гострої гіпоксії.*

Ключові слова: гіпофункція епіфізу, базальні ядра, гостра гіпоксія, фібриноліз

*Дана робота є фрагментом НДР кафедри фізіології ім.Я.Д.Кіршенблата, кафедри фармакології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Дизрегуляторні порушення нейроімуноендокринних взаємовідносин та шляхи їх корекції», № державної реєстрації 0114V002469.*

### Вступ

Гіпоксія – широко розповсюджене явище, що виникає як за умов дефіциту кисню у зовнішньому середовищі, так і в результаті різноманітних патологій.

Органом-мішенню гіпоксії є головний мозок [3]. Відомо, що чутливість мозку до нестачі кисню змінюється як з віком, так і за дії інших чинників. Важкі гіпоксичні впливи викликають глибокі порушення структури та функцій нейронів мозку, неврологічні та поведінкові розлади.

Епіфіз відіграє важливу роль у процесах гомеостазу та старіння. Експериментально доведено, що пригнічення функції епіфізу, яке досягається епіфізектомією чи утриманням за умов постійного освітлення (фізіологічна епіфізектомія) призводить до прискореного старіння функціональних систем організму, розвитку різних асоційованих з віком патологічних процесів, у тому числі злоякісних новоутворень, та у кінцевому рахунку до зменшення тривалості життя [4;5;7]. Основною причиною прискореного старіння організму людини, що спостерігається за зниження функціональної активності пінеальної залози, вважається те, що пригнічення її активності порушує ендogenousні добові ритми, пригнічує нічну секрецію мелатоніну, що обумовлює зниження стійкості організму до стресу, в подальшому призводить до розвитку різноманітних патологічних станів.

### Мета дослідження

Дослідити показники активності фібринолізу за дії гострої гіпоксії як стресуючого фактору на тлі гіпофункції епіфізу в базальних ядрах (хвос-

тате ядро, бліда куля, прилегле ядро перегородки, амігдала), структурах головного мозку, в яких виявлено високу щільність мелатонінових рецепторів та які є чутливими до дії гіпоксії.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на 48 щурах-самцях. Гіпофункцію епіфізу моделювали шляхом утримання частини піддослідних тварин впродовж тижня за умов постійного світла. Контроль знаходився за звичайного режиму освітлення: природня зміна світлової та темної фаз. Частина контролю та «дослідних» тварин зазнавали дії гострої гіпоксії, яку моделювали у модифікованій барокамері шляхом імітації підйому щурів на висоту 12 000 м, на якій утримували до другого агонального вдиху, після чого «опускали на нульову висоту» [6]. Через 30 хвилин після дії гіпоксії проводили декапітацію тварин.

Для дослідження забирали структури мозку: хвостате ядро, бліду кулю (палідум), прилегле ядро перегородки (аккумбенс), амігдаларний комплекс (амігдала). Гомогенати мозку готували у 0,05 М трис-НСІ буфері (рН 7,4). Наважки структур отримували шляхом об'єднання проб від 2-х тварин.

Активність фібринолізу визначали за інтенсивністю тканинного фібринолізу в базальних ядрах. В основі визначення фібринолітичної активності лежить утворення плазміну при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів фібринолізу, які містяться в гомогенаті. За ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти визначають актив-

ність неферментативного фібринолізу (НФА), а без неї – сумарну фібринолітичну активність (СФА). Різниця між цими показниками становить ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) [1].

Отримані експериментальні дані оброблено методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм "STATISTICA 5.0.", проаналізовано з використанням t-критерію Ст'юдента [2]. Статистично вірогідними вважали зміни при  $p \leq 0.05$ .

Експерименти на тваринах проведено згідно положень Хельсинської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої у 2002 році. У роботі дотримані сучасні правила утримання та використання лабораторних тварин, що відповідають

принципам Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 2005).

**Результати досліджень та їх обговорення**

Проведені нами дослідження показали, що як гостра гіпоксія, так і зниження функціональної активності епіфізу у щурів супроводжувалися вираженим збільшенням активності фібринолізу (на 20,1-67,0%) у базальних ядрах (табл.).

У той же час, у щурів із зниженою активністю пінеальної залози моделювання гіпоксії призвело до падіння активності фібринолізу у базальних ядрах.

Таблиця

Вплив гострої гіпоксії на активність фібринолізу в базальних ядрах мозку щурів з гіпофункцією епіфізу ( $M \pm t$ ,  $n=7$ )

Фібриноліз $E_{440}/(\text{год} \times \text{г тканини})$	Групи тварин	Структури мозку			
		аккумбенс	хвостате ядро	бліда куля	амігдала
СФА	Інтактні	89,1±3,53	61,6±2,98	68,9±2,69	48,4±1,83
	Гіпоксія	106,6±3,24*	102,8±2,23*	91,5±2,05*	66,2±4,75*
	Гіпофункція	122,0±6,09*	96,4±3,58*	58,9±1,27#	48,2±1,39#
	Гіпофункція + гіпоксія	61,5±1,79#	50,8±1,12#	43,2±1,11#	43,8±1,21#
НФА	Інтактні	23,6±1,50	22,1±1,23	21,3±1,59	15,0±1,06
	Гіпоксія	45,2±3,44*	22,0±1,86	28,5±1,81*	22,0±1,10*
	Гіпофункція	21,5±0,94	21,9±1,33	22,3±1,07	11,9±0,26#
	Гіпофункція + гіпоксія	16,1±0,35#	13,3±0,69#	13,1±0,69#	9,2±0,26#
ФФА	Інтактні	65,4±3,77	39,4±2,03	47,6±2,50	33,4±1,41
	Гіпоксія	61,4±3,91	80,8±2,00*	63,0±2,48*	44,2±3,84*
	Гіпофункція	100,5±5,64*	52,5±2,31#	43,0±1,98#	36,3±1,18
	Гіпофункція + гіпоксія	45,3±1,86#	37,5±1,75#	30,1±0,94#	35,1±1,52#

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем; # –  $p < 0,05$  у порівнянні з гіпоксією

Так, у прилеглому ядрі перегородки тварин з гіпофункцією епіфізу гостра гіпоксія спричинювала зменшення сумарної, неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності відповідно – на 31,0%, 31,6% та 21,3%.

У хвостатому ядрі за постійного світла та гіпоксії спостерігалось зменшення сумарного фібринолізу на 17,5% за рахунок неферментативної частки (39,8%).

У блідій кулі тварин з аналогічним впливом інтенсивність сумарного фібринолізу знижувалась на 37,4%, неферментативного – на 38,6%, ферментативного фібринолізу на 36,7%.

У амігдаллярному комплексі щурів з гіпофункцією епіфізу після гіпоксії спостерігалось зниження неферментативного фібринолізу на 38,9%.

Отримані дані свідчать про те, що пригнічення функції епіфізу може бути фактором, на тлі якого посилюється вплив інших патологічних чинників.

**Висновки**

Недостатність функціональної активності епіфізу змінює чутливість структур головного мозку до гострої гіпоксії, зокрема активність тканного фібринолізу за комбінованої дії вказа-

них факторів є суттєво нижчою, ніж за дії однієї гіпоксії, а також у порівнянні з контрольними показниками.

**Перспективи подальших досліджень**

Враховуючи зміну функціональної активності пінеальної залози із віком, доцільним є подальше дослідження впливу інших патологічних чинників на тлі гіпофункції епіфізу.

**Література**

1. Веремеєнко К. Н. Протеоліз в нормі і при патології / К. Н. Веремеєнко, О. П. Голобородько, А. І. Кизим. – К.: Здоров'я, 1998. – 198 с.
2. Гойко О. В. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних / О. В. Гойко. – Київ, 2004. – 76 с.
3. Гусев Е. І. Ишемия головного мозга / Е. І. Гусев, В. І. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
4. Мелатонин: перспективи применения в клинике. / [Л. Н. Александрова, В. Н. Анисимов, Э. Б. Арушанян и др.]; Под ред. С. И. Рапопорта. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012 – 176 с.
5. Молекулярные механизмы нейродегенеративных заболеваний / [М. А. Пальцев, И. М. Кветной, В. О. Полякова и др.]. – СПб.: Эко-Вектор, 2016. – 176 с.
6. Пастушенков Л. В. Основные методы оценки протекторного действия антигипоксантов в эксперименте и особенности их влияния на обменные процессы в клетке в кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / Л. В. Пастушенков. – М.: Медицина, 1989. – С. 118–124.
7. Vinogradova I. A. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. / I. A. Vinogradova, V. N. Anisimov, A. V. Bukalev [et al.] // Aging. – 2009. – № 1. – P. 855-65.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ НА АКТИВНОСТЬ ФИБРИНОЛИЗА В БАЗАЛЬНЫХ ЯДРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ГИПОФУНКЦИЕЙ ЭПИФИЗА

Сопова И. Ю.

Ключевые слова: гипофункция эпифиза, базальные ядра, острая гипоксия, фибринолиз

Эпифиз играет значительную роль в процессах регуляции гомеостаза и старения. Угнетение функции эпифиза нарушает эндогенные суточные ритмы, угнетает ночную секрецию мелатонина, что может обуславливать снижение стойкости организма к стрессу. В эксперименте на животных достигается эпифизектомией или содержанием в условиях постоянного освещения (физиологическая эпифизэктомия). Учитывая это, целью нашей работы стало исследование показателей активности тканевого фибринолиза в условиях острой гипоксии как стрессирующего фактора на фоне гипофункции эпифиза в базальных ядрах головного мозга крыс. Гипофункцию эпифиза моделировали путем содержания животных неделю в условиях постоянного освещения. Острую гипоксию моделировали путем имитации подъема крыс на высоту 12 000 м. Для исследования брали структуры головного мозга: хвостатое ядро, бледный шар (паллидум), прилежащее ядро перегородки (аккумбенс), амигдаллярный комплекс (амигдала). Активность фибринолиза в базальных ядрах определяли по интенсивности тканевого фибринолиза. Показано, что и острая гипоксия, и снижение функциональной активности эпифиза у крыс сопровождается выраженным увеличением активности фибринолиза в базальных ядрах. В то же время, у крыс со сниженной активностью пинеальной железы моделирование острой гипоксии, наоборот, приводило к значительному падению активности фибринолиза в этих структурах мозга по сравнению с контролем. Таким образом, на основании этого можно отметить, что угнетение функциональной активности пинеальной железы изменяет чувствительность структур головного мозга к острой гипоксии.

### Summary

EFFECTS OF ACUTE HYPOXIA ON FIBRINOLYSIS IN BASAL GANGLIA OF BRAIN IN RATS WITH PINEAL HYPOFUNCTION

Sopova I.E.

Key words: pineal hypofunction, basal ganglia, acute hypoxia, fibrynolysis

Epiphysis plays an important role in the processes of homeostasis regulation and aging. An inhibition of pineal gland functioning disturbs endogenous circadian rhythms, and suppresses melatonin secretion that may result in reduction of organism resistance to stress. Inhibition of pineal gland in the experiments on animals is simulated either by pinealectomy or keeping in conditions of twenty-four-hour light exposure (physiological pinealectomy). Thus, the aim of our research was to study the activity of tissue fibrinolysis under acute hypoxia as a stress factor during pineal hypofunctioning in basal ganglia of brain (the caudate nucleus, the nucleus accumbens, the globus pallidus, and the amygdala). Pineal hypofunction was modelled by keeping rats exposed to round-the-clock lightening. Acute hypoxia was modelled by simulating the lifting of rats on a height of 12 000 m. Samples of brain structures were then taken: the caudate nucleus, the nucleus accumbens, the globus pallidus, and the amygdale. Fibrinolytic activity in the basal ganglia was determined by an intensity of tissue fibrinolysis. It has been shown that both an acute hypoxia and a decrease in functional activity of pineal gland in rats are accompanied with a significant increase in fibrinolysis activity in basal ganglia. On the other hand, modelled acute hypoxia in rats with decreased pineal activity caused a significant decrease in fibrinolysis activity in these brain structures comparing to the control. Therefore, there is a reason to assert that the inhibition of the functional activity of pineal gland affects a sensitivity of the brain to hypoxia; in particular, the activity of tissue fibrinolysis under the combined influence of specified factors is significantly lower than under separate hypoxia.