

Закінчення табл. 3

| Дати обстеження | Дані еритрограм |                | N | H      | Hmax   | O      | h      | R%      | Стан системи   |
|-----------------|-----------------|----------------|---|--------|--------|--------|--------|---------|----------------|
|                 | Тип еритроцитів | p <sub>i</sub> |   |        |        |        |        |         |                |
| 24.10.2007      | a               | 0,8148         | 7 | 0,8939 | 2,8074 | 1,9134 | 0,3184 | 68,1575 | Детермінований |
|                 | b <sub>1</sub>  | 0,0625         |   |        |        |        |        |         |                |
|                 | b <sub>2</sub>  | 0,0672         |   |        |        |        |        |         |                |
|                 | b <sub>2'</sub> | 0,0032         |   |        |        |        |        |         |                |
|                 | b <sub>3</sub>  | 0,0205         |   |        |        |        |        |         |                |
|                 | c               | 0,0296         |   |        |        |        |        |         |                |
|                 | d               | 0,0022         |   |        |        |        |        |         |                |
|                 | Σ               | 1,0000         |   |        |        |        |        |         |                |

**Висновки:**

1. Порівняльний аналіз застосування показника мінімальності еритроцитів для обстеження спортсменів–баскетболістів та хокеїстів на протязі тренувального процесу дозволив отримати індивідуальні закономірності змін в еритрограмі спортсменів під час звичайного тренувального процесу.
2. Встановлені зміни мають адаптивний характер. Розроблений метод дослідження деформабільних ознак клітинного складу еритроцитів може бути використаний як критерій оцінки реактивного та адаптивного стану спортсменів з метою корекції стресогенних та фізичних навантажень впродовж тренувального процесу.
3. Запропонований підхід може бути рекомендований для широкого впровадження в теоретичну та прикладну спортивну медицину з метою забезпечення необхідного рівня медичного обслуговування спортивних

заходів, що може сприяти запобіганню смертельних випадків у спорті під час змагань.

**Список використаних джерел**

1. Криворученко Е.В., Красницкая О.В. Внезапная смерть в спорте. 2011. Доступно с : <http://lib.sportedu.ru/Press/FVS/2011N1/p81-84.htm>,
2. Гаврилова Е.А. Внезапная смерть в спорте. // Международная научно-практическая конференция государств-участников СНГ по проблемам ФК и спорта: доклады пленарных заседаний. – Минск, 2010.
3. Макаров Л.М. Внезапная смерть в спорте: причины и пути профилактики. // Физкультура в профилактике, лечении, реабилитации. – 2009.
4. Maron B, MD; Joseph J. Doerer, BS; Tammy S. Haas, RN, David M. Tierney, MD; Frederick O. Mueller Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980 – 2006 Circulation 2009; 119; 1085 – 1092.
5. Яценко В.П., Яценко О.В. Морфометричний метод оцінки стану червоної крові на основі програмно-апаратних засобів обробки відеозображень нефарбованих еритроцитів // Міжнародна науково-технічна конференція "ABIA-2001". – 2001.
6. Антомонов Ю.Г. Синтез математических моделей биологических и медицинских систем // Кадыров Х.К., Антомонов Ю.Г. – К.: Наукова думка, 1974.

Надійшла до редколегії 11.06.14

О. Яценко, ст. препод., В. Яценко, д-р мед. наук  
 Национальный технический университет Украины "Киевский политехнический университет", Киев

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У СПОРТСМЕНОВ В ХОДЕ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА**

*Установлены изменения показателя изменчивости эритроцитов и соотношения различных типов эритроцитов в системе "Эхиноцит – Стоматоцит" у спортсменов–хоккеистов и спортсменов–баскетболистов в течение тренировочного процесса. Это свидетельствует о различном состоянии реактивных свойств целостного организма в зависимости от определенной физической и психо-эмоциональной нагрузки. Полученные данные могут быть использованы в практической работе тренеров при формировании графиков тренировочного процесса.*

*Ключевые слова: эритроциты, системе "Эхиноцит – Стоматоцит", тренировочный процесс, физическая и психоэмоциональная нагрузка*

O. Yatsenko, art. teacher., V. Yatsenko. Dr. Med. Sc.  
 National Technical universitet Ukraine "Kyiv Polytechnic University" Kyiv

**FEATURES CHANGES OF VARIATION ERYTHROCYTES SPORTSMEN IN THE TRAINING PROCESS**

*The rate of red blood cells variability and the ratio of different types of the red blood cells in Echinocyte-Stomatocyte system were found to change in hockey players in the course of training. This demonstrates the dependence of different status of reactive properties of the whole body on certain physical and psycho-emotional stress. The data obtained may be used by coaches in their practice when developing training schedules.*

*Key words: Echinocyte-Stomatocyte system, course of training, psycho-emotional stress.*

УДК 577

Т. Андрійчук, канд.біол. наук  
 КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

**РЕДОКС-ЧУТЛИВІ ЛАНКИ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНОГО АПОПТОЗУ**

*Встановлено внесок редокс-чутливих елементів сигнальної трансдукції в реалізацію радіаційно-індукованого апоптозу імункомпетентних клітин тимусу і селезінки щурів.*

*Ключові слова: сигнальна трансдукція, радіаційно-індукований апоптоз, тимус, селезінка.*

**Вступ.** Відомо, що активні кисневі метаболіти (АКМ) беруть участь в ефективній реалізації фізіологічних аеробних метаболічних шляхів та активують розвиток деструкційних процесів, пов'язаних з дисбалансом окисно-відновного гомеостазу [1]. Зростання редокс-потенціалу клітин як маркера оксидативного стресу за дії іонізуючої

радіації супроводжується порушеннями функціонування ряду метаболічних систем та за певних умов сприяє активації процесів апоптотичної загибелі, зокрема виявлених в популяції імункомпетентних клітин лімфоїдних органів. Поряд з цим виконання системою АКМ внутрішньоклітинних месенджерних функцій при трансдукції сиг-

налів за реалізації радіаційно-індукованого апоптозу призводить до активації відповідних редокс-чутливих транскрипційних факторів, під контролем яких відбувається регуляція програмованої клітинної загибелі (апоптозу) та про-антиоксидантного потенціалу [2].

Метою роботи було оцінити вміст редокс-чутливих транскрипційних факторів, що опосередковують реалізацію програмованої клітинної загибелі, та ступінь активації відповідних респонсивних систем за умов окислювального стресу, індукованого дією іонізуючої радіації.

**Матеріали і методи.** Досліди проводили на нелінійних щурах-самцях масою 150-170 г. Для попередження впливу добових ритмів на досліджувані показники досліди проводили в один і той час доби. Всі експерименти здійснювали згідно з правилами Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.). Опромінення проводили на рентгенівській установці РУМ-17 в дозі 1,0 Гр за умов: фільтри 0,5 мм Cu та 1 мм Al, шкірно-фокусна відстань 50 см, напруга 200 кВ, сила струму 5 мА, потужність дози 0,17 Гр/хв. Тварин декапітували через 30 хв та 3 години після дії променевого чинника. Лімфоїдні клітини з тимусу та селезінки виділяли згідно з [3].

Рівень транскрипційного фактора NF-κB (цитоплазматична фракція і ядерна фракція) оцінювали з використанням набору для імуноферментного аналізу "Colorimetric enzyme immunoassay for NF-κB" (Oxford Biomedical Research, USA); цитоплазматичну і ядерну фракції одержували з використанням набору Nuclear extraction kit (Chemicon International, USA&Canada) та згідно з рекомендаціями Davis J.N. [4]. Оцінку вмісту білка p53 здійснювали, використовуючи набір реактивів "p53 rap ELISA" (Roche Applied Science, USA). Рівень білка Βαх визначали методом вестерн-блот аналізу з використанням поліклональних антитіл проти білка Βαх (Sigma Aldrich, USA).

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики із використанням програм Origin 7.0 та Microsoft Excel. Для визначення відмінностей між середніми величинами вибірок використовували t-критерій Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Відповідно до сучасних уявлень за дії променевого чинника спостерігається дисбаланс окисного метаболізму, при якому надлишкова генерація АКМ на фоні вичерпання резервів антиоксидантного захисту впливає на функціональний стан редокс-чутливих систем внутрішньоклітинної регуляції метаболізму. Так, процес експресії генів і власне функціонування транскрипційного апарату знаходиться під контролем клітинного редокс-балансу. До редокс-залежних транскрипційних факторів належать задіяні у реалізації радіаційно-індукованого апоптозу білки NF κB, p53 та інші. Оскільки взаємодія цих факторів з компонентами транскрипційного апарату та рядом регуляторних білків може бути залежною від патофізіологічної стимуляції, особливо актуальними є дослідження впливу іонізуючого випромінювання на зазначені вище процеси з метою кращого розуміння молекулярних механізмів програмованої клітинної загибелі та шляхів її корекції.

Варто відмітити, що транскрипційний фактор NF-κB залучений як у регуляцію експресії відповідних респонсивних генів, продукти яких координують стан окисного метаболізму у клітині, так і у різноманітні етапи NF-κB-опосередкованого сигналіну, задіяного в протіканні рецептор-опосередкованого і пов'язаного з мітохондріями та ядром шляху апоптотичної загибелі клітин. NF-κB – загальна назва для членів родини гомо- і гетеро-

димерних транскрипційних факторів (білки родини Rel). У лімфоцитах найчастіше виявляють гетеродимер p50/p65 Rel, причому нестимульовані клітини в цитоплазмі містять NF-κB-димер в неактивному стані за умови утворення комплексу з інгібіторним білком IκB. Транскрипційна активація NF-κB приводить до наступного перебігу подій: по-перше, деградації IκB в цитоплазмі з залученням системи протеасоми та подальшої транслокації вивільненого комплексу до ядра; по-друге, відбувається зв'язування активованого NF-κB з відповідними регуляторними ділянками ДНК та стимуляція транскрипції відповідних генів-мішеней. Дія іонізуючої радіації приводить до активації серин/треонінової протеїнкінази – IκB кінази (IKK), яка функціонує у вигляді тримерного комплексу (IKKα, IKKβ, IKKγ=NEMO) та фосфорилує IκB за двома залишками Ser (в основному 32 і 36), що стимулює його убиквітинування та подальшу деградацію з залученням протеасоми. Дисоціація IκB від комплексу NF-κB-IκB активує ядерну транслокацію димеру p50/p65, при цьому фаза трансактивації білка визначає силу і тривалість відповіді на стрес за умов додаткової регуляції на рівні постраскрипційних модифікацій, що включає фосфорилування (ATM, MSK1, PKA, редокс-залежні MAP-кінази JNK та p38), ацетилювання (CBP/p300) та глутатіонілювання в субодинах NF-κB, IκB, IKK та каспазо-опосередковану деградацію NEMO [5].

Згідно з результатами, наведеними на рис.1,2, дія променевого чинника у дозі 1,0 Гр спричиняє достовірне підвищення вмісту NF-κB (p50/p65) у ядерній фракції лімфоцитів тимусу та селезінки щурів через 30 хв та подальше його зростання через три години після опромінення відповідно у 1,2 та 1,3 раза. Щодо цитоплазматичної фракції, то тільки для лімфоцитів селезінки відмічається тенденція до підвищення вмісту NF-κB (p50/p65) після дії іонізуючої радіації.

Зазначимо, що згідно з сучасними уявленнями окисляючий стрес чинить безпосередній вплив на ДНК-зв'язуючі властивості ядерного NF-κB, знижуючи його транскрипційну активність. Так, встановлено, що p50 у складі NF-κB-димеру містить у своєму ДНК-зв'язуючому домені високочутливий до дії АКМ залишок цистеїну – Cys 62, який при активації має знаходитись у ядрі у відновленому стані (на відміну від окисленого стану в цитоплазмі), оскільки бере безпосередню участь у формуванні міжмолекулярних дисульфідних зв'язків (білок-ДНК). До підтримання відновленого статусу Cys 62 залучаються низькомолекулярний редокс-залежний білок тіоредоксин (дисульфідредуктаза) та білковий фактор Ref-1/APE1[6]. В той же час дія променевого чинника опосередковує транскрипцію NF-κB-респонсивних генів, що кодують компоненти як прооксидантної, так і антиоксидантної ланки. Так, до генів-мішеней належать гени оксидантних ферментів – Cu,Zn-СОД та Mn-СОД (СОД2), каталази, тіоредоксину та прооксидантного ферменту ксантинооксидази.

Таким чином, на підставі отриманих даних, а також результатів, викладених раніше [7,8], які свідчать про різноманітні зміни активності основних ферментів про- та антиоксидантної системи (ксантинооксидази, супероксиддисмутази, каталази) у лімфоцитах тимусу і селезінки щурів за дії променевого чинника, можна стверджувати про залучення транскрипційного фактора NF-κB у регуляцію рівня АКМ, які в свою чергу контролюють молекулярні механізми NF-κB-залежних транскрипційних шляхів, що за певних умов реалізуються у програмовану клітинну загибель.

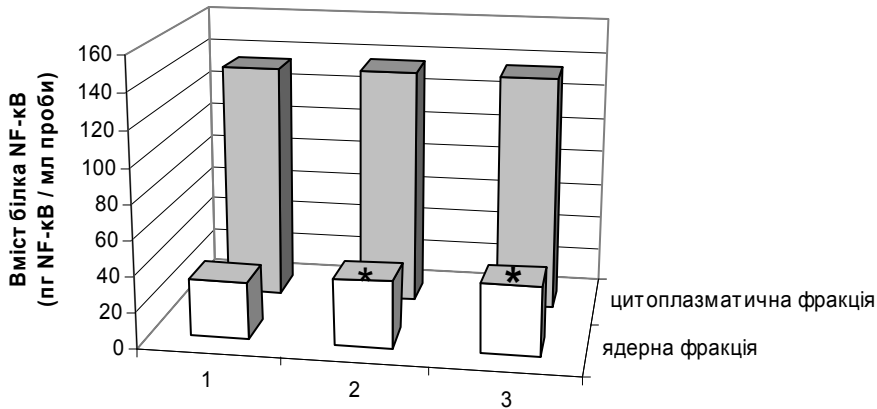


Рис. 1. Вміст білка NF-кВ в лімфоцитах тимусу щурів за іонізуючої радіації в дозі 1.0 Гр: 1 – контроль; 2 – 30 хв після дії радіації; 3 – 3 год після дії радіації; \* – достовірно відносно контролю,  $p < 0,05$

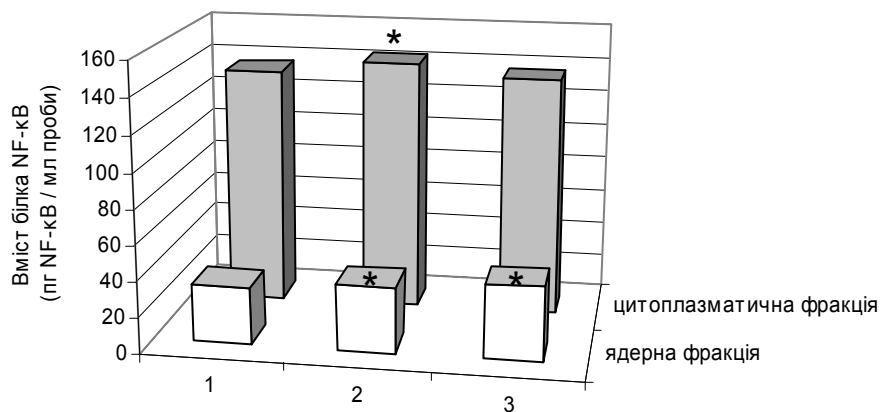


Рис. 2. Вміст білка NF-кВ в лімфоцитах селезінки щурів за іонізуючої радіації в дозі 1.0 Гр: 1 – контроль; 2 – 30 хв після дії радіації; 3 – 3 год після дії радіації; \* – достовірно відносно контролю,  $p < 0,05$

Не менш актуального значення набуло дослідження редокс-чутливого транскрипційного фактора p53, активація якого контролює процеси регуляції клітинного циклу, апоптозу та редокс-гомеостазу. На сьогодні встановлено, що основним механізмом, який забезпечує підтримання певного сталого рівня p53, є його взаємодія з білком -інгібітором Mdm2, що не тільки блокує транскрипційну активність p53, але й за рахунок Е3-лігазної активності сприяє поліубіквітуванню транскрипційного фактора з подальшою його деградацією. Стабілізація і активація p53 відбувається за рахунок численних посттрансляційних модифікацій – фосфорилювання (ATM, ATR, ДНК-залежна протеїнкіназа, Chk1 і Chk2, JNK), ацетилювання (CBP/p300), метилювання, SUMOїлювання, що сприяє виконанню білком p53 як основної функції "охоронця геному", так і модифікації редокс-статусу клітин [9]. Серед транскрипційних мішеней p53 є прооксидантні гени – *pig3*, *pig6* (p53-induced gene), які кодують оксидоредуктази, *fdxr* (фередоксин-редуктаза) і антиоксидантні p53-залежні гени, що кодують СОД2, каталазу, глутатіонтрансферазу. В той же час, як і для NF-кВ, для p53 є необхідним відновлений

стан цистеїнів, які містяться у центральному ДНК-зв'язуючому домені мономеру білка, що приводить до транскрипції певних респонсивних генів після транслокації фактора до ядра. Таким критичним виявився залишок Cys 277, відновлення якого відбувається за участі p53-зв'язуючого редокс-фактора Ref-1/APE1. Ще ряд залишків Cys залучені у нековалентні модифікації фактора p53, а саме утворення структури цинкового пальця (zinc finger motifs), характерної для ДНК-зв'язуючих білків [6]. Отже редокс-статус фактора p53 є важливим механізмом регуляції його транскрипційної активності.

Внаслідок проведених нами досліджень встановлено дозозалежне підвищення вмісту транскрипційного фактора p53 в 1,6 раза порівняно з контролем в лімфоцитах селезінки щурів через 3 год після опромінення (рис. 3). Незначні зміни вмісту білка p53 через 30 хв після опромінення в обох типах клітин можна пояснити активацією утворення комплексу p53-Mdm2, або надходженням p53 до мітохондрій, яке спостерігається згідно з [10] вже через 30 хв після опромінення в радіочутливих органах щурів (тимус і селезінка).

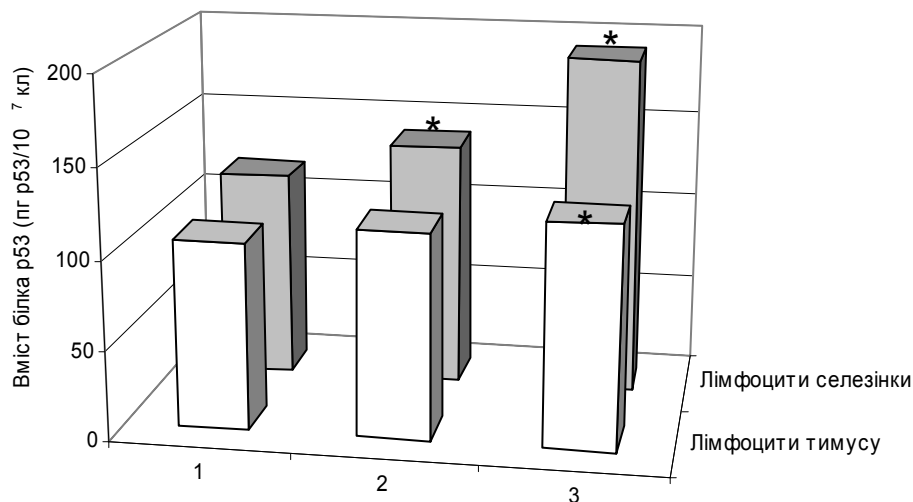


Рис. 3. Вміст білка NF- $\kappa$ B в лімфоцитах тимусу та селезінки щурів за іонізуючої радіації в дозі 1.0 Гр:

1 – контроль; 2 – 30 хв після дії радіації; 3 – 3 год після дії радіації;

\* – достовірно відносно контролю,  $p < 0,05$

Отже, завдяки серії експериментальних робіт ряду авторів [8, 11], можна стверджувати, що за певного рівня накопичення АКМ мобілізація захисних систем клітини слабшає, тоді як стимуляція реакцій, що призводять до р53-залежного апоптозу, продовжує зростати.

Вивчення особливостей індукції та репресії транскрипції про- і антиапоптотичних р53-залежних генів за дії іонізуючої радіації дозволило виявити залучення зовнішнього – рецептор-опосередкованого (гени *fas*, *killer/dr5*) та внутрішнього – мітохондріального шляху апоптозу. Особлива увага дослідників зосереджена на участі фактора р53 в активації мітохондріального шляху апоптозу як за рахунок транскрипції р53-залежних генів, так і транслокації р53, оминаючи ядро, до мітохондрій з подальшою активацією процесу пермеабілізації мітохо-

ндріальної мембрани, спряженої зі значним підвищенням рівня АКМ [12], та наступною поетапною реалізацією апоптотичної загибелі клітин.

Так, за умов радіаційно-індукованого апоптозу активуються р53-респонсивні гени, що кодують білки родини Bcl-2, при цьому індукується транскрипція проапоптотичної їх частини – Bax, Noxa, Puma та репресується антиапоптотичний Bcl-2. Зв'язування р53 з антиапоптотичними білками родини Bcl-2 вивільняє і активує проапоптотичні білки Bax і Bid за участі білків, що містять лише BH 3 домени – Noxa, Puma, що запускає на рівні мітохондріального сигнального каскаду як каспазо-опосередкований, так і каспазо-незалежний шлях реалізації програмованої клітинної загибелі [13].

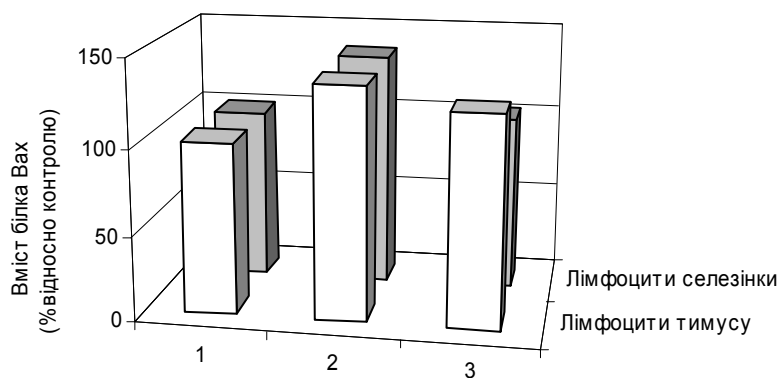


Рис. 4. Вміст білка Bax в лімфоцитах тимусу та селезінки щурів за іонізуючої радіації в дозі 1.0 Гр:

1 – контроль; 2 – 30 хв після дії радіації; 3 – 3 год після дії радіації

Результати наших досліджень, наведені на рис.4, свідчать про різнонаправленість змін рівня проапоптотичного білка Bax залежно від часу після опромінення. Виявлено достовірне підвищення вмісту Bax через 30 хв після опромінення в обох типах клітин, що на фоні незначного зростання за даних умов вмісту р53 у лімфоцитах тимусу можна пояснити активацією радіаційно-індуцибельного *erg1* гена [14], продукт якого також безпосередньо залучений у експресію *bax*.

Одержані нами експериментальні дані узгоджуються з існуючою гіпотезою [15] про складні взаємовідносини транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B та р53 при регуляції апоптозу, згідно з якою можлива одночасна активація обох факторів, чи послідовна – за умови поділу між ними відповідних функцій – один фактор є індуктором, інший – ефектором в реалізації апоптозу за дії генотоксичних стимулів, зокрема іонізуючої радіації.

**Список використаних джерел**

1. Турпаев К. Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 3. – С. 339-352.
2. Михайлов В.Ф., Мазурик В.К., Бурлакова Е.Б. Сигнальная функция активных форм кислорода в регуляторных сетях ответа клеток на повреждающее воздействие: участие в реализации радиочувствительности и нестабильности генома // Радиационная биология и радиоэкология. – 2003. – Т.43, №1. – С.5-18.
3. Лимфоциты: Методы / Под ред. Клаус Д. – Москва: Мир, 1990. – 395 с.
4. Davis J.N., Kucuk O., Djuric Z. et al. Soy isoflavone supplementation in healthy men prevents NF- $\kappa$ B activation by TNF- $\alpha$  in blood lymphocytes // Free Radical Biology & Medicine. – 2001. – Vol. 30, №11. – P. 1293-1302.
5. Janssens S., and Tschopp J. Signals from within: The DNA damage-induced NF- $\kappa$ B // Cell Death and Differentiation. – 2006. – Vol. 13. – P. 773-784.
6. Monora M., Greabu M., Totan A. et al Redox-sensitive signaling factors and antioxidants // Farmacia. – 2009. – Vol. 57, №4. – P 399-411.
7. Ракша Н.Г., Андрійчук Т.Р., Кучеренко М.Є. Участь ксантинооксидазної системи в розвитку оксидативного стресу за дії променевого чинника // Біополімери і клітина. – 2006. – Т.22, №2. – С.1-4.
8. Андрійчук Т.Р., Ракша Н.Г., Драган Л.П., Полякова В.В., Лугова С.Л., Цудзевич Б.О. Окисний стрес як медіатор радіаційно-індукованого апоптозу // Укр. біохім. журн. – 2010. – Т.82, №4. – С.152-153.
9. Желтухин А.О., Чумаков П.М. Повседневные и индуцируемые функции гена p53 // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 50. – С. 447-516.
10. Erster S., Mihara M, Kim R. H. et al. In vivo mitochondrial p53 translocation triggers a rapid first wave of cell death in response to DNA damage that can precede p53 target gene activation // Molecular and Cellular Biology. – 2004. – Vol. 24, № 15. – P. 6728-6741.
11. Октябрьский О. Н., Смирнова Г. В. Редокс-регуляция клеточных функций // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 2. – С. 158-174.
12. Бра М., Квинакан Б., Сузин С.А. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели // Биохимия. – 2005. – Т. 70, вып. 2. – С. 284-293.
12. Xiao-Ming Yin, Zheng Dong. Essentials of apoptosis. Second edition. – Humana Press, USA. – 2009. – 728 p.
13. Zagurovskaya M., Shareef M.M., Das A. et al. EGR-1 forms a complex with YAP-1 and upregulates Bax expression in irradiated prostate carcinoma cells // Oncogene. – 2009. – Vol.28. – P.1121-1131.
14. Perkins N. D. Integrating cell-signalling pathways with NF- $\kappa$ B and IKK function // Molecular Cell Biology. – 2007. – Vol.8. – P.49-62.

Надійшла до редколегії 17.06.14

Т. Андрійчук, канд. биол. наук  
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

**РЕДОКС-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ЗВЕНЬЯ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО АПОПТОЗА**

*Установлены редокс-чувствительные элементы сигнальной трансдукции в реализации радиационно-индуцированного апоптоза иммунокомпетентных клеток тимуса и селезенки крысы.*

*Ключевые слова: сигнальная трансдукция, радиационно-индуцированный апоптоз, тимус, селезенка.*

T. Andriichuk, PhD  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

**REDOX-SENSITIVE LINK RADIATION-INDUCED APOPTOSIS**

*It was established the contribution of redox-sensitive elements of the signal transduction in radiation-induced apoptosis of rat's thymus and spleen immunocompetent cells.*

*Key words: signal transduction, radiation-induced apoptosis, thymus, spleen.*

УДК 591.47:612.6

М. Матвієнко, асп., Р. Кривошеєв, асп., Ю. Акімов, асп.,  
А.Пустовалов, канд. біол. наук, М. Дзержинський, проф.,  
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КЛІТИН ПРЕОПТИЧНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ПРИ ВЗАЄМОДІЇ  $\alpha$ -АДРЕНЕРГІЧНОЇ ТА КІСПЕПТИНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМ**

*Стимуляція  $\alpha$ -адренергічної системи мезатоном спричинює активацію лише нейроцитів, проте не астроцитів преоптичного ядра гіпоталамуса щурів у віці 3 місяці. Антагоніст кіспептину (P-234) повністю скасовує активуючий вплив мезатону. Празозин пригнічує нейроцити і астроцити і знімає стимулюючий ефект кіспептину. Для активації клітин преоптичного ядра гіпоталамуса щурів у цьому віці потрібен високий рівень активності обох систем: кіспептинергічної та  $\alpha$ -адренергічної.*

*Ключові слова: гіпоталамус, нейроцит, астроцит, кіспептин,  $\alpha$ -адренорецептори.*

**Вступ.** На сьогоднішній день визнана центральна роль гонадоліберину (ГнРГ) в регуляції репродукції, але мало що зрозуміло в механізмах, які впливають на розвиток і фізіологічний контроль ГнРГ-нейронів. ГнРГ-нейрони експресують рецептори кіспептину [12, 18]. Рецептор кіспептину (GPR54, або Kiss1r) належить до класу G-білок-спряжених рецепторів, що зв'язані з сигнальним шляхом фосфоліпази C, яка в результаті активації призводить до мобілізації  $\text{Ca}^{2+}$ . В 1999 уперше був визначений GPR54 в мозку щурів. Згодом з'ясувалося, що рецептори кіспептину щура та людини мають 85% ідентичних послідовностей, зі збільшенням до 98% в трансмембранних доменах, у той час як у мишей і людини частка ідентичності складає 82%. Найближчий структурний родич рецептора кіспептину – галаніновий рецептор GAL1, з 45% гомології; незважаючи на те, що галанін не зв'язується з ним [13]. Експерименти на людях і мишах з порушеними Kiss1r і Kiss1 показали, що функціональний рецептор кіспептину необхідний для секреції ГнРГ і вивільнення гонадотропінів [5, 6, 9, 21].

Доведено, що в усіх ссавців наявні кіспептинергічні (КП)-нейрони, які становлять кіспептинергічну систему. КП-нейрони переднього гіпоталамуса є головними аферентними стимулами ГнРГ-нейронів. ГнРГ-нейрони проявляють високу пластичність, а субпопуляції цих клітин у преоптичній області гіпоталамуса сильно реагують на екологічні і гормональні умови [22]. А кіспептин є потужним стимулятором гонадотропної осі [10]. КП може діяти на рівні гіпофіза [14, 20], стимулюючи вивільнення гонадотропіну. ГнРГ, в свою чергу, є прямим посередником кіспептин-стимульованого викиду гонадотропіну [15, 16, 23, 24].

Введення кіспептину стимулює утворення статевих гормонів у безплідних жінок репродуктивного віку. Кіспептин призвів до 48-кратного збільшення ЛГ і 16-кратного збільшення ФСГ. Пептид може відновити репродуктивну функцію у жінок з низьким рівнем статевих гормонів [7, 8]. Центральне і периферійне введення кіспептину стимулює гіпоталамо-гіпофізарно-гонаду вісь, тоді як при попередньому введенні антагоніста