

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ВАЗОПРЕСИНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ БАГАТОДЕННІЙ ДІЇ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГИПОКСИЧНОЇ ГИПОКСІЇ

А.В. Абрамов, Ю.М. Колесник, В.О. Шаменко

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

[Arg⁸]-
вазопресин,
гіпоталамус,
гіпоксична
гіпоксія.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №3
(65), Ч. 2.-С.09-16.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.3.65.2018.150

E-mail: abramov@
zsmu.pp.ua

Важливою ланкою активації гіпоталамо-гіпофізарно-аденокортикальної системи при адаптації організму до дії гострих і хронічних стресорів є вазопресинергічна система гіпоталамуса. Основна частина вазопресин-синтезуючих нейронів локалізується у супраоптичному ядрі (SON), а також у латеральної частині заднього крупноклітинного суб'ядра (PVHptl) та у медіальному дрібноклітинному суб'ядрі (PVHtr) паравентрикулярного ядра гіпоталамуса.

Мета роботи - вивчити особливості синтезу і секреції вазопресину пептидергічними нейронами гіпоталамуса при багатоденній дії переривчастої гіпоксичної гіпоксії та у віддалений постгіпоксичний період.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 24 самцях щурів лінії Wistar. Переривчаста гіпоксія моделювалася щоденним 6-годинним перебуванням щурів на висоті 6000 м (pO₂ = 9,8%) протягом 15 днів, постгіпоксичний період тривав 10 днів. Розподіл [Arg⁸]-вазопресину (AVP) досліджували методами кількісної імунофлуоресценції у серійних фронтальних зрізах гіпоталамуса.

Результати. Гіпоксичні тренування сприяли підвищенню площі імунореактивності до AVP в аксонах SON без зміни цього показника у самих нейронах. Але вміст AVP в нейронах SON знижувався у 2 рази, а в аксонах мав тенденцію до підвищення (p=0,0505). У постгіпоксичний період вміст AVP у нейронах SON відновлювався, а в аксонах залишався на 15% менше, ніж в контролі. У PVHptl гіпоксичні тренування приводили до зростання вмісту AVP у нейронах та їх аксонах у 6 разів. Дані показники частково знижувалися у постгіпоксичний період, але залишалися достовірно вище за показниками контролю. У PVHtr гіпоксичні тренування призводили до 2-кратного підвищення площі імунореактивності до AVP у нейронах та до 4-кратного підвищення цього показника в аксонах. Вміст AVP у нейронах збільшувався в 6 разів, а в аксонах - у 8 разів. У постгіпоксичний період в PVHtr відбувалася значна депресія даних показників, площа імунореактивності до AVP в нейронах ставала в 9 разів менше, ніж в контролі, а вміст AVP - у 2 рази менше.

Висновки. Гіпоксичні тренування призводять до різних змін функціонального стану AVP-ергічної системи гіпоталамуса: в PVHtr і в PVHptl відзначається підвищення синтезу і секреції AVP. У постгіпоксичний період в PVHtr спостерігається значне пригнічення синтезу і секреції AVP, а в PVHptl показники активності AVP-ергічної системи залишаються підвищеними. У SON дія гіпоксії супроводжується незначним пригніченням синтезу AVP, яке відновлюється в постгіпоксичний період.

Ключевые слова:

[Arg⁸]-
вазопресин,
гипоталамус,
гипоксическая
гипоксия

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.17, №3
(65). С.09-15.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ МНОГОДНЕВНОМ ДЕЙСТВИИ ПЕРЕРЫВИСТОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

А.В. Абрамов, Ю.М. Колесник, В.А.Шаменко

Важным звеном активации гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы при адаптации организма к действию острых и хронических стрессоров является вазопрессинергическая система гипоталамуса. Основная часть вазопрессин-синтезирующих нейронов локализуется в супраоптическом ядре (SON), а также в латеральной части заднего крупноклеточного (PVHptl) и в медиальном мелкоклеточном субъядрах (PVHtr) паравентрикулярного ядра гипоталамуса.

Целью исследования было изучить особенности синтеза и секреции вазопрессина пептидергическими нейронами гипоталамуса при многодневном действии прерывистой гипоксической гипоксии и в отдаленный постгипоксический период.

Материалы и методы. Исследование проведено на 24 самцах крыс линии Wistar. Прерывистую гипоксию моделировали ежедневным 6-часовым пребыванием крыс на высоте 6000 м (pO₂ = 9,8%) в течение 15 дней, постгипоксический период длился 10 дней. Распределение [Arg⁸]-вазопрессина (AVP) исследовали методами количественной иммунофлуоресценции в серийных фронтальных срезах гипоталамуса.

Результаты. Гипоксические тренировки стимулировали повышение площади иммунореактивности к AVP в аксонах SON без изменения площади иммунореактивности в нейронах. При этом содержание AVP в нейронах SON снижалось в 2 раза, а в аксонах имело тенденцию к повышению ($p=0,0505$). В постгипоксический период содержание AVP нейронах SON восстанавливалось, а в аксонах сохранялось на 15% меньше, чем в контроле. В PVHpm гипоксические тренировки приводили к росту содержания AVP в нейронах и их аксонах в 6 раз. Данные показатели частично снижались в постгипоксический период, но оставались достоверно выше показателей контроля. В PVHmp гипоксические тренировки приводили к 2-кратному повышению площади иммунореактивности к AVP в нейронах и к 4-кратному повышению данного показателя в аксонах. Содержание AVP в нейронах увеличивалось в 6 раз, а в аксонах в 8 раз. В PVHmp в постгипоксический период наблюдалась значительная депрессия данных показателей. При этом площадь иммунореактивности к AVP в нейронах PVHmp становилась в 9 раз меньше, чем в контроле, а содержание AVP - в 2 раза меньше.

Выводы. Гипоксические тренировки приводят к различным изменениям функционального состояния AVP-ергической системы гипоталамуса: повышение синтеза и секреции AVP отмечается в PVHmp и в PVHpm. В постгипоксический период в PVHmp наблюдается значительное угнетение синтеза и секреции AVP, а в PVHpm показатели активности AVP-ергической системы сохраняются повышенными. В SON отмечается незначительное угнетение синтеза AVP, которое восстанавливается в постгипоксический период.

Key words:

[Arg⁸]-
vasopressin,
hypothalamus,
intermittent
hypoxic hypoxia.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.17,
№3 (65). P.09-15.

THE FUNCTIONAL STATUS OF VASOPRESSINERGIC SYSTEM OF THE HYPOTHALAMUS UNDER THE INFLUENCE OF PROLONGED INTERMITTENT HYPOXIC HYPOXIA

A.V. Abramov, Yu. M. Kolesnik, V.A. Shamenko

The vasopressinergic system of the hypothalamus is an important neuroendocrine element of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in organism adaptation to the action of acute and chronic stressors. Most of the vasopressin-synthesizing neurons are localized in the supraoptic nucleus (SON), as well as in the lateral part of posterior magnocellular subnucleus (PVHpml) and the medial parvocellular subnucleus (PVHmp) of the paraventricular nucleus of the hypothalamus.

Objective. To study the features of synthesis and secretion of vasopressin with the hypothalamus peptidergic neurons under the influence of many days intermittent hypoxic hypoxia and in the remote post-hypoxic period.

Material and methods. The research was carried out on 24 male Wistar rats. Intermittent hypoxia was modeled by daily 6 hour stay of rats at the simulated altitude of 6000 m ($pO_2=9,8\%$) for 15 days, the post-hypoxic period lasted 10 days. The distribution of [Arg⁸]-vasopressin (AVP) was investigated by quantitative immunofluorescence methods in serial frontal sections of hypothalamus.

Results. Hypoxic training sessions stimulated an increase of immunoreactivity area to AVP in SON axons without change of immunoreactivity area in neurons. In addition to that the AVP content decreased 2-fold in SON neurons, and manifested tendency to elevation ($p=0.0505$) in axons. In the post-hypoxic period, the AVP content was restored in SON neurons, while it was 15% less in axons as compared with the control group. Hypoxic training sessions resulted in a 6-fold elevation of the AVP content in neurons and their axons in PVHpml. These indicators partially decreased in the post-hypoxic period, but remained significantly higher in the control group. Hypoxic training sessions resulted in a 2-fold increase in immunoreactivity area to AVP in PVHmp neurons and a 4-fold increase in axons. The AVP contents in neurons increased 6-fold, and in axons 8-fold. In the post-hypoxic period there was a high depression of these indicators in PVHmp. In addition to that the immunoreactivity area to AVP in neurons became 9 times smaller as compared with the control group, and AVP content was 2 times less.

Conclusions. Hypoxic training sessions lead to various changes in the functional state of the hypothalamus vasopressinergic system: increase of synthesis and secretion of AVP is marked in PVHmp and in PVHpml. In the post-hypoxic period a significant inhibition of the synthesis and secretion of AVP is observed and in PVHpml indices of the activity of the AVP-ergic system remain to be increased. In SON, hypoxia action is accompanied with a minor inhibition of AVP synthesis, which is restored in the post-hypoxic period.

Вступ

Однією з важливих ланок нейроендокринної системи гіпоталамуса є паравентрикулярні ядра гіпоталамуса (PVN), які визначають реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАКС) у відповідь на дію стресора будь-якої природи і забезпечують тим самим розвиток адаптаційних реакцій та формування резистентності організму до дії стресового фактору [1, 2, 3]. Ключовий механізм активації ГГАКС належить нейронам медіального дрібноклітинного суб'ядра PVN (PVN_{mp}), які синтезують кортикотропін-релізінг гормон (CRH) і вазопресин [4, 5], а також вазопресин-синтезуючим нейронам латеральної частини заднього крупноклітинного суб'ядра PVN (PVN_{prml}) [5, 6]. Універсальним за своєю природою стресором є гіпоксична гіпоксія, яка при багатоденному дозованому впливі викликає стійке підвищення загальної резистентності організму до багатьох патогенних факторів зовнішнього середовища: гострої гіпоксії, гіперкапнії, гіпероксії, гіпокінезії, впливу високої температури і глибокого охолодження, іонізуючого випромінювання, фізичного навантаження та інших [7, 8].

Мета роботи

Вивчити особливості синтезу і секреції вазопресину пептидергічними нейронами гіпоталамуса при багатоденній дії переривчастої гіпоксичної гіпоксії та у віддалений постгіпоксичний період.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведено на 24 статевозрілих самцях шурів лінії Вістар масою 220–250 г, які були розподілені на 3 групи по 8 тварин у кожній: контрольна, з 15-денними гіпоксичними тренуваннями і з 10-денним постгіпоксичним періодом. Переривчасту гіпоксію моделювали щоденним 6-годинним перебуванням шурів у вентиляваній барокамері (обсяг 1,0 м³) з поступовим підвищенням висоти з 1000 м до 6000 м з 1-го по 6-й дні експерименту (по 1000 м в день), і наступним перебуванням на висоті 6000 м (pO₂ = 9,8%) до 15-го дня досліджень.

Через 24 години після закінчення експерименту тварин декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг), мозок швидко вилучали та фіксували в рідині Буена (20 годин). Після стандартної гістологічної обробки мозок заливали у парапласт (MkCormick, США). Об'єктом вивчення були дрібноклітинні (PVN_{mp}) та крупноклітинні (PVN_{prml}) суб'ядра паравентрикулярного ядра та супраоптичного ядра (SON) гіпоталамуса [5, 6].

Для імуофлюоресцентного визначення вазопресину серійні фронтальні зрізи гіпоталамуса завтовшки 14 мкм депарафінували і демаскували в цитратному РТ-буфері (рН = 6,0) в РТ-модулі (Thermo Scientific, США), інкубували з мишачими моноклональними антитілами (IgG) до [Arg⁸]-вазопресину (Santa Cruz Biotechnology, США) у розведенні 1:200 (24 години, T = +4°C), потім з козячими антитілами до IgG миші, кон'югованими з FITC (Santa Cruz Biotechnology, США) у розведенні 1:64 (45 хв., T = +36°C) і укладали в суміш гліцерину та фосфатного буферу (співвідношення 9:1). Вивчення іму-

нофлюоресцентної реакції проводили на флюоресцентному мікроскопі AxioImager M2 (Carl Zeiss, Німеччина) з камерою AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина) із застосуванням високоемісійного світлофільтру 38HE (λ_{ex} = 470/40 нм, λ_{em} = 525/50 нм) (Carl Zeiss, Німеччина). Кількісний аналіз імуофлюоресцентної реакції проводили за допомогою системи цифрового аналізу зображення AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина). Вимірювали площу аналізованої структури в гістологічному зрізі, площу імуореактивного матеріалу до вазопресину (мкм²) окремо в нейронах та їх аксонах, концентрацію в них вазопресину і сумарний вміст нейропептиду (ум. од. імуофлюоресценції - Оіф) в області суб'ядер PVN і SON.

Статистичний аналіз експериментальних даних проводили пакетом програм для статистичного аналізу EXCEL 2003 (Microsoft Corp.) з інтегрованою програмною надбудовою AtteStat [9]. Для оцінки достовірності відмінностей в групах застосовували t-критерій Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Гіпоксичні тренування не впливали на площу матеріалу, імуореактивного до вазопресину, в нейронах SON, однак знижували сумарний вміст гормону в структурі на 45% (табл. 1), що в поєднанні зі зменшенням концентрації вазопресину на 34% свідчило про гальмування синтезу вазопресину в нейронах. У свою чергу, підвищення на 60% площі імуореактивного матеріалу в аксонах нейронів у поєднанні зі зниженням концентрації вазопресину на 28% і певною тенденцією до підвищення сумарного вмісту гормону в аксонах нейронів в області SON (на $24,1 \pm 10,0\%$ в порівнянні з контролем, $p = 0,505$) свідчило про накопичення вазопресину в аксонах і, отже, деякому гальмуванню нейросекреції при адаптації до гіпоксичної гіпоксії. Раніше нами були отримані дані про певні дистрофічні зміни в нейронах SON при дії гіпоксичної гіпоксії. Це проявлялося гідратацією цитоплазми нейроцитів, пікнозом ядер нейронів з конденсацією хроматину і зниженням концентрації РНК [10]. Нами було становлено, що за умов гіпоксичної гіпоксії в SON спостерігається пригнічення синтезу білка c-Fos - продукту гена негайної нейроендокринної відповіді c fos [11], а також зниження рівня експресії білків HIF-1 α і HIF 3 α -молекулярних маркерів відповіді клітини на гіпоксію [12]. Ці дані говорять про те, що режим багатоденної переривчастої гіпоксії однозначно призводить до комплексного гальмування функціональної активності пептидергічних нейронів SON і, в тому числі, нейронів, що синтезують вазопресин.

Поряд з цим, у постгіпоксичний період, тобто через 10 днів після закінчення гіпоксичного впливу, спостерігалось практично повне відновлення функціональної активності вазопресинергічної системи SON (табл. 1) при збереженні помірного обмеження синтезу білка c-Fos [10].

Хоча гіпоксичні впливи не приводили до зміни площі імуореактивності до вазопресину у нейронах PVN_{prml}, однак завдяки підвищенню в 2,5 раза концент-

Функціональні показники вазопресинергічної системи супраоптичного ядра гіпоталамуса (M±m)

Показники		Групи тварин		
		Контрольна	Гіпоксичні тренування	Постгіпоксичний період
Відносна площа імунореактивного матеріалу у структурі, %	нейрони	22,08±2,61	19,62±1,98	25,82±1,85
	аксони	1,956±0,115	3,132±0,187 *	2,309±0,153 #
Концентрація вазопресину, Оіф	нейрони	0,579±0,012	0,380±0,014 *	0,546±0,023 #
	аксони	0,582±0,040	0,420±0,021 *	0,374±0,037 *
Вміст вазопресину в структурі, Оіф	нейрони	1234,2±166,8	673,3±69,4 *	1375,4±101,2 #
	аксони	102,4±6,9	127,1±10,3	86,0±11,2 #

Примітка. Тут і далі в таблицях: достовірність відмінностей $p < 0,05$ по відношенню до контрольної групи (*) та після гіпоксичних тренувань (#)

рації нейропептиду у нейронах його сумарний вміст у PVNpm зростав практично в 6 разів (табл. 2). Це свідчило про суттєву активацію синтезу вазопресину в крупноклітинних нейронах PVNpm при гіпоксії. В аксонах нейронів PVNpm під впливом гіпоксії відбувалося зростання на 29% площі матеріалу, імунореактивного до вазопресину. За рахунок цього сумарний вміст нейрогормону в аксонах нейронів PVNpm зростав у 6 разів - до речі, у тому ж кількісному співвідношенні, як і в самих нейронах. Отримані дані свідчать про те, що вплив гіпоксичної гіпоксії протягом 15 днів активує синтез вазопресину в крупноклітинних нейронах PVN і стимулює процеси нейросекреції. У раніше проведених нами дослідженнях було відзначено, що подібний режим гіпоксичних впливів викликає помірну гіпертрофію нейронів PVNpm [13], зростання в них концентрації білка c Fos [11] і посилення експресії білка HIF-1? [14]. Таким чином, факт активації нейросекреції в PVNpm при адаптації до гіпоксичної гіпоксії, встановлений раніше за допомогою вищезгаданих молекулярних мар-

керів, у цьому дослідженні був переконливо підтверджений активацією синтезу [Arg8]-вазопресину.

Важливо відзначити, що в постгіпоксичний період відзначалося поступове зниження процесів синтезу і секреції вазопресину в нейронах PVNpm, однак показники вмісту нейропептиду в нейронах і аксонах PVNpm зберігалися достовірно вищі, ніж у контрольних тварин відповідно на 38% і 85%, (табл. 2).

Гіпоксичні тренування призводили до істотного - у 2,1 раза - збільшення в нейронах PVNpm площі матеріалу, імунореактивного до вазопресину, а також підвищенню у 2 рази концентрації нейропептиду в нейронах і зростання його сумарного вмісту в PVNpm в 6,3 раза (табл. 3).

Подібна активація синтезу вазопресину в дрібноклітинних нейронах PVNmp супроводжувалася посиленням процесів нейросекреції гормону, що підтверджувалося збільшенням площі імунореактивності в аксонах нейронів в 4 рази і зростанням сумарного вмісту вазопресину в 8,1 раза. Показники підвищення функціональ-

Таблиця 2

Функціональні показники вазопресинергічної системи латеральної частини заднього крупноклітинного суб'ядра паравентрикулярного ядра гіпоталамуса (M±m)

Показники		Групи тварин		
		Контрольна	Гіпоксичні тренування	Постгіпоксичний період
Відносна площа імунореактивного матеріалу у структурі, %	нейрони	20,35±3,18	27,47±4,26	21,31±2,05
	аксони	2,804±0,347	3,612±0,149 *	4,556±0,357 *#
Концентрація вазопресину, Оіф	нейрони	0,358±0,056	0,908±0,027 *	0,435±0,022 #
	аксони	0,349±0,028	0,432±0,037	0,383±0,032
Вміст вазопресину в структурі, Оіф	нейрони	655,7±71,8	3863,5±732,0 *	906,0±48,0 *#
	аксони	71,7±11,7	437,9±41,8 *	132,8±16,7 *#

Таблиця 3

Функціональні показники вазопресинергічної системи медіального дрібноклітинного суб'ядра паравентрикулярного ядра гіпоталамуса (M±m)

Показники		Групи тварин		
		Контрольна	Гіпоксичні тренування	Постгіпоксичний період
Відносна площа імунореактивного матеріалу у структурі, %	нейрони	18,55±3,71	38,75±1,68 *	2,27±0,21 **
	аксони	4,165±0,238	16,972±1,491 *	2,964±0,193 **
Концентрація вазопресину, Оіф	нейрони	0,345±0,020	0,864±0,023 *	0,867±0,078 *
	аксони	0,462±0,043	0,366±0,033	0,397±0,021
Вміст вазопресину в структурі, Оіф	нейрони	630,7±116,6	3987,0±459,1 *	384,4±65,9 #
	аксони	140,9±8,0	1139,7±132,0 *	89,6±6,9 **

ної активності вазопресинергічної системи PVH у відповідь на гіпоксичний вплив відбувалися на тлі раніше виявленої нами помірної гіпертрофії цитоплазми нейронів і підвищенням у нейронах концентрації РНК, зростанням синтезу білка c-Fos [11] і посиленням експресії білків NIF-1 α та NIF-3 α [12, 14]. У постгіпоксичний період спостерігалось значне падіння функціональної активності вазопресинергічних нейронів PVHmp, що проявлялося зменшенням показників площі імунореактивності і вмісту вазопресину у нейронах та їх аксонах до величин, істотно нижче, ніж у контрольних тварин (табл. 3).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що вазопресинергічна система гіпоталамуса, яка представлена крупноклітинними і дрібноклітинними нейронами, обов'язково залучається до механізмів нейроендокринної відповіді організму на багатоденну дію періодичної гіпоксичної гіпоксії. У порівнянні з початковим функціональним станом за умов нормоксії, найбільшу реакцію на гіпоксію демонструють пептидергічні нейрони медіального дрібноклітинного суб'ядра PVH. Для цих нейронів більш притаманний синтез кортикотропінілізінг гормону (CRH), який є високоспецифічним активатором синтезу АКТГ і, отже, кортикостероїдів. Останні, будучи анаболічними гормонами, забезпечують молекулярні механізми адаптації організму, підвищуючи потужність енергетичного і білкового обміну в клітинах [3]. Тому, ефективність адаптації організму до дії стресових факторів безперечно пов'язують з пластичністю гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикаральної системи (ГТАКС) [2, 15]. Характерно, що для вазопресинергічної системи притаманна більш рання реакція на стрес, ніж для CRH-ергічних нейронів [16, 13]. У той же час, вазопресин, як нейрогормон, здатен самостійно активувати синтез АКТГ у гіпофізі, кортикостероїдів у надниркових залозах, а по відношенню до CRH він демонструє стимулюючий і пермісивний ефекти [2, 3, 15, 17]. Є очевидним, що підвищення функціональної активності вазопресинергічної системи PVHmp при адаптації до гіпоксії обумовлено важливою роллю ва-

зопресину як ко-стимулятора синтезу і секреції CRH та як ко-трансмітера синтезу АКТГ і кортикостероїдів.

Дещо іншу реакцію на гіпоксію демонструють крупноклітинні вазопресинергічні нейрони гіпоталамуса. Лише пептидергічні нейрони PVHrml відповідають підвищенням синтезу вазопресину на гіпоксію, в той час як нейрони SON виявляють ознаки функціональної депресії. Даний факт свідчить про вибірковість нейроендокринної відповіді на природу стресового чинника. Добре відома адаптивна роль SON у процесах водно-сольового гомеостазу і, в той же час, "відключення" даного механізму при дії стресорів фізичного, гіпоксичного та больового характеру [1, 18]. Безперечно, що для сильних стресорів активація ГТАКС є ключовим фактором адаптації організму, а стимулюючий і пермісивними ефекти вазопресину нейронів PVHrml на синтез АКТГ і кортикостероїдів забезпечує більш ефективну нейроендокринну відповідь гіпоталамуса в забезпеченні адаптаційного процесу.

Висновки

1. Багатоденні гіпоксичні впливи стимулюють функціональну активність вазопресинергічних нейронів крупноклітинних і дрібноклітинних суб'ядер паравентрикулярного ядра гіпоталамуса.

2. У постгіпоксичний період спостерігається пригнічення синтезу і секреції вазопресину в дрібноклітинних нейронах паравентрикулярного ядра при збереженні підвищеної функціональної активності крупноклітинних нейронів.

3. Гіпоксична гіпоксія викликає депресію вазопресинергічної системи супраоптичного ядра з подальшим відновленням її активності в постгіпоксичний період.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні особливості реактивності вазопресинергічних нейронів гіпоталамуса на дію гострої гіпоксії в окремій ключовій терміні адаптації до дії переривчастої гіпоксичної гіпоксії.

Список літератури

1. Meerсон ФЗ. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука. 1981.
2. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87:873-904.
3. Nicolaidis NC, Kyrtzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22:6-19.
4. 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;94:12-20.
5. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Ann Rev Neurosci.* 1983;6:269-324.
6. Silverman AJ, Zimmerman EA. Magnocellular neurosecretory system. *Ann Rev Neurosci.* 1983;6:357-80.
7. Березовский ВА. Природная и инструментальная оротерапия. Донецк: Заславский А.Ю. 2012.
8. Караш ЮМ, Стрелков РБ, Чижов ФЯ. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М.: Медицина. 1988.
9. Гайдышев ИП. Решение научных и инженерных задач средствами Excel, VBA и C/C++. СПб: БХВ-Петербург. 2004.
10. Шаменко ВА. Морфогистохимическая характеристика нейронов супраоптического ядра гипоталамуса крыс при действии прерывистой гипоксии. *Ежемес. науч. ж. научн. фонда "Биолог".* 2014;4:29-32.
11. Абрамов АВ, Шаменко ВА, Колесник ЮМ. Экспрессия белка c-Fos в гипоталамусе крыс при многодневном действии прерывистой гипоксической гипоксии. *Вісник Української медичної стоматологічної академії: Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2017;17(4,(2):5-8.
12. Абрамов АВ, Шаменко ВА. Особенности экспрессии HIF-1 α и HIF-3 α в гипоталамусе у крыс линии вистар под влиянием прерывистой гипобарической гипоксии. *Патологія.* 2017;14(2):156-62.
13. Абрамов АВ. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние пептидергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса и нейронов ствола мозга крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 1998; 84(3):173-81.
14. Абрамов АВ, Шаменко ВА, Колесник ЮМ. Влияние прерывистой гипоксии на функциональное состояние паравентрикулярного ядра гипоталамуса и экспрессию гена hif-1 α и белка HIF-1 α у крыс линии Вистар. *Патологія. Реабілітація. Адаптація.* 2017;15(1):8-14.
15. Bonfiglio J.J, 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;94:12-20.
16. Колесник ЮМ, Орестенко ЮН, Абрамов АВ. Состояние вазопрессин-, окситоцин- и кортиколиберинсинтезирующих структур гипоталамуса у крыс с сахарным диабетом при гипоксических воздействиях. *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 1993;79(9):34-42.
17. Aguilera G, Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regulatory Peptides.* 2000;96:23-9.
18. Ohbuchi T, Haam J, Tasker JG. Regulation of neuronal activity in hypothalamic vasopressin neurons. *Interdiscip Inf Sci.* 2015;21(3):225-34.
19. Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22:6-19.
20. 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;94:12-20.
21. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Ann Rev Neurosci.* 1983;6:269-324.
22. Silverman AJ, Zimmerman EA. Magnocellular neurosecretory system. *Ann Rev Neurosci.* 1983;6:357-80.
23. Berezovskiy VA. Prirodnyaya i instrumental'naya oroterapiya [Natural and instrumental orotherapy]. Donetsk: Zaslavskiy A.Yu.2012. (in Russian).
24. Karash YuM, Strelkov RB, Chizhov FYa. Normobaricheskaya gipoksiya v lechenii, profilaktike i reabilitatsii [Normobaric hypoxia in treatment, prevention and rehabilitation]. M.: Meditsina. 1988.(in Russian).
25. Gaydyshev IP. Resheniye nauchnykh i inzhenernykh zadach sredstvami Excel, VBA i C/C++ [Solution of scientific and engineering problems with Excel, VBA and C / C ++ tools]. Spb: BKHV-Peterburg. 2004.(in Russian).
26. Shamenko VA. Morfogistokhimicheskaya kharakteristika neyronov supraopticheskogo yadra gipotalamusa krys pri deystvii preryvistoy gipoksii [Morphohistochemical characteristics of neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus of rats under the action of intermittent hypoxia]. *Yezhemes. nauch. zh. nauchn. fonda "Biolog".* 2014;4:29-32.(in Russian).
27. Abramov AV, Shamenko VA, Kolesnik YuM. Ekspressiya belka c-Fos v gipotalamuse krys pri mnogodnevnom deystvii preryvistoy gipoksicheskoy gipoksii [Expression of the c-Fos protein in the hypothalamus of rats with a multi-day action of intermittent hypoxic hypoxia]. *Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi: Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny.* 2017;17(4,(2):5-8.
28. Abramov AV, Shamenko VA. Osobennosti ekspressii HIF-1 α i HIF-3 α v gipotalamuse u krys linii vistar pod vliyaniem preryvistoy gipobaricheskoy gipoksii [Features of HIF-1 α and HIF-3 α expression in the hypothalamus in Wistar rats under the influence of intermittent hypobaric hypoxia]. *Patolohiya.* 2017;14(2):156-62.(in Russian).
29. Abramov AV. Vliyaniye interval'nykh gipoksicheskikh trenirovok na funktsional'noye sostoyaniye peptidergicheskikh neyronov paraventrikulyarnogo yadra gipotalamusa i neyronov stvola mozga krys [Influence of interval hypoxic training on the functional state of peptidergic neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus and neurons of the rat brain stem]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova.* 1998; 84(3):173-81.(in Russian).
30. Abramov AV, Shamenko VA, Kolesnik YUM. Vliyaniye preryvistoy gipoksii na funktsional'noye sostoyaniye paraventrikulyarnogo yadra gipotalamusa i ekspressiyu gena hif-1 α i belka HIF-1 α u krys linii Vistar [Influence of intermittent hypoxia on the functional state of the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the expression of the hif-1 α gene and HIF-1 α protein in Wistar rats]. *Patolohiya. Reabilitatsiya. Adaptatsiya.* 2017;15(1):8-14.(in Russian).
31. Bonfiglio J.J, 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;94:12-20.
32. Kolesnik YuM, Orestenko YuN, Abramov AV. Sostoyaniye vazopressin-, oksitotsin- i kortikoliberinsinteziruyushchikh struktur gipotalamusa u krys s sakharnym diabetom pri gipoksicheskikh vozdeystviyakh [The state of vasopressin-, oxytocin- and corticoliberin-synthesizing structures of the hypothalamus in rats with diabetes mellitus under hypoxic influences]. *Fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova.* 1993; 79(9):34-42.(in Russian).
33. Aguilera G, Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regulatory Peptides.* 2000;96:23-9.
34. Ohbuchi T, Haam J, Tasker JG. Regulation of neuronal activity in hypothalamic vasopressin neurons. *Interdiscip Inf Sci.* 2015;21(3):225-34.

References

1. Meyerson FZ. Adaptatsiya, stress i profilaktika [Adaptation, stress and prevention]. M.: Nauka. 1981.(in Russian).
2. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87:873-904.
3. Nicolaidis NC, Kyrtzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of

Відомості про авторів:

Абрамов А.В.- д.мед.н., професор, професор кафедри патофізіології ЗДМУ, керівник Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ

Колесник Ю.М. - д.мед.н., професор, ректор ЗДМУ, професор кафедри патофізіології ЗДМУ

Шаменко В.О., асистент кафедри дитячих хвороб ФПО ЗДМУ

Сведения об авторах:

Абрамов А.В. - д.мед.н., профессор, профессор кафедры патофизиологии ЗГМУ, руководитель Учебного медико-лабораторного центра ЗГМУ

Колесник Ю.М. - д.мед.н., профессор, ректор ЗГМУ, профессор кафедры патофизиологии ЗГМУ

Шаменко В.А. - ассистент кафедры детских болезней ФПО ЗГМУ

Information about authors:

Abramov A.V. - Ph.D., M.D. professor, professor of the Pathophysiology Department of ZSMU, Head of Scientific medical-laboratory center

Kolesnik Yu.M. - Ph.D., M.D. professor, rector of ZSMU, professor of the Pathophysiology Department of ZSMU

Shamenko V.A. - M.D., assistant lecturer of the Department of Children Diseases of ZSMU

Стаття надійшла до редакції 3.08.2018

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© А.В. Абрамов, Ю.М. Колесник, В.О. Шаменко, 2018