

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Рыбак В.А., Краюшкин А.И., Хлебников В.В., Дегтярь Ю.В.

*Волгоградский государственный медицинский университет*

*Волгоград, Россия*

Хронический стресс способен ускорить развитие или усугубить течение многих неврологических и психических расстройств, что в значительной степени происходит вследствие модулирования выработки кортиколиберина нейронами мелкоклеточной фракции паравентрикулярного ядра гипоталамуса (М.Г.Семенова и др., 2005; J.X. Chen et al., 2007). Известно, что кортиколиберин оказывает широкий спектр воздействий на приспособительное поведение и психическую деятельность. Активация центральных гипоталамических и экстрагипоталамических центров, продуцирующих кортиколиберин при стрессе, представляет собой необходимое условие для развития адаптивного стрессорного ответа, в то время как недостаточная или избыточная секреция гормона приводит к развитию постстрессорной патологии, прежде всего депрессий (В.Г.Шаляпина и др., 2002; В.И.Миронова и др., 2004). Возрастные аспекты данной проблемы остаются наименее изученными (S.Maccari et al., 1995, 2003; M.Vallee et al., 1999]. Известно, что старение приводит к ослаблению гомеостатических механизмов, которое становится особенно очевидным при физиологическом или патологическом стимулировании функциональных систем, в частности, при хроническом стрессе (Z.Kmiec et al., 2006). Целью настоящего исследования явилось изучение фенотипической пластичности гипоталамуса при хроническом стрессе в стареющем организме.

Молодые (в возрасте 5 мес, 1-я группа), среднего возраста (9 мес, 2-я группа) и старые (15 мес, 3-я группа) крысы породы Sprague-Dawley подвергались действию хронического стресса «ожидания» в модели S.Jain et al., 1996, с ежедневными 5-часовыми сеансами стресса на протяжении 7 дней. Каждая возрастная экспериментальная группа включала по 8 особей, столько же животных содержалось в группах возрастного контроля, таким образом, общее количество животных в исследовании составило 48. По окончании последнего стрессорного воздействия животных взвешивали, забивали декапитацией, извлекали и взвешивали гипофиз, надпочечники, а также тимус для оценки выраженности стресс-ассоциированных изменений, с этой же целью исследовалась слизистая оболочка желудка. Гипоталамус, гипофиз и надпочечники фиксировали формалином и заливали в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Дополнительно срезы гипоталамуса окрашивали иммуногистохимически на кортиколиберин, а срезы гипофиза – на аденокортикотропный гормон (АКТГ) с применением биотин-стрептавидин-пероксидазного метода. Иммуногистохимически окрашенные срезы оценивались количественно с помощью имидж-анализатора фирмы NIKON и программного обеспечения Image Pro Plus 4.5, которое позволяло оценить удельную площадь и численную плотность иммунореактивных клеток и транспортировать полученные результаты в программу Excel, с помощью которой проводилась статистическая обработка данных, включая статистику различий с вычислением коэффициента Стьюдента и корреляционный анализ с вычислением коэффициента Пирсона.

Проведенное исследование показало, что хронический стресс приводил к достоверному снижению веса тела экспериментальных животных во всех трех экспериментальных группах ( $p < 0,05$  для 1-ой и 2-ой группы и  $p < 0,01$  для 3-ей группы) по сравнению с группами возрастного контроля. Во всех трех группах экспериментальных животных имели место гипертрофия надпочечников, акцидентальная инволюция тимуса и точечные кровоизлияния на слизистой оболочке желудка.

Гистологическое исследование показало наличие гипертрофии и гиперплазии аденоцитов пучковой зоны коры надпочечников и базофильных клеток pars distalis аденогипофиза. Иммуногистохимическое исследование показало при окрашивании на кортиколиберин достоверное увеличение удельной площади иммунореактивных клеток мелкоклеточной фракции паравентрикулярного ядра гипоталамуса с различной значимостью в трех возрастных группах экспериментальных животных ( $p < 0,05$  в 1-ой группе,  $p < 0,01$  во 2-ой группе и  $p < 0,001$  в 3-ей группе), что свидетельствует о наивысшей респонсивности данного звена гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной оси при хроническом действии психоэмоционального стрессора в старшей возрастной группе. В аденогипофизе возрастала удельная площадь иммунореактивных клеток при окраске на АКТГ, однако различия не достигали уровня значимости в 3-ей возрастной группе (в 1-ой и во 2-ой группе  $p < 0,01$ ). Корреляционный анализ показал наличие сильной достоверной обратной связи между степенью гипертрофии надпочечников и удельной площадью иммунореактивных нейронов в мелкоклеточной фракции паравентрикулярного ядра гипоталамуса в 1-ой возрастной группе ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,05$ ) и средней по силе достоверной связи во 2-ой экспериментальной группе ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ). В 3-ей группе эта связь была слабой и недостоверной. Полученные данные свидетельствуют о высоком адаптационном потенциале гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной оси в молодом возрасте, снижении уровня ее десенситизации и фенотипической пластичности в стареющем организме и нарушении десенситизации и наличии дихотомии между ее центральным и периферическим звеном у старых экспериментальных животных. Полученные данные могут использоваться для направленной профилактики постстрессовых нейроэндокринных нарушений в стареющем организме.