

УДК 618.33-001.8:577.122.3.08

ВЛИЯНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мешкова Е.М., Томилова И.К., Абрамова И.В.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново,
e-mail: katena489@rambler.ru

В работе исследовалось содержание биогенных аминов (БА) в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят, развивавшихся в условиях антенатальной гипоксии. В качестве экспериментальной модели использовалось нарушение маточно-плацентарного кровообращения (МПК). В ходе исследования обнаружено влияние недостатка кислорода на концентрации адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и серотонина (СН) в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят опытных групп, однако характер происходящих изменений имел разную направленность. В нервной ткани выявлено преобладание возбуждающих и сосудосуживающих нейромедиаторов, что носит адаптивный характер. В гепатоцитах наблюдалось понижение содержания аминов, вероятно связанное с изменением моноаминоксидазной активности печени, что в условиях нарушенного кровообращения имеет дезадаптивный характер.

Ключевые слова: антенатальная гипоксия, биогенные амины, головной мозг, печень, плоды, новорожденные, крысы

EFFECT OF ANTENATAL HYPOXIA ON CONTENT OF BIOGENIC AMINES IN BRAIN AND LIVER OF FEATUS AND NEWBORN IN THE EXPERIMENT

Meshkova E.M., Tomilova I.K., Abramova I.V.

Ivanovo State Medical Academy the Ministry of Health of Russia,
Ivanovo, e-mail: katena489@rambler.ru

We investigated the content of biogenic amines (BA) in the brain and liver of fetuses and newborn rats, developed in conditions of antenatal hypoxia. In an experimental model used violation utero-placental circulation (IPC). The study found the effect of oxygen deficiency on the concentration of adrenaline (A), noradrenaline (NA), dopamine (DA) and serotonin (CN) in the brain and liver of fetuses and newborn rats of experimental groups, but the nature of the changes had different directions. In the nervous tissue revealed the predominance of excitatory neurotransmitters and vasoconstrictor that has an adaptive character. In hepatocytes was observed decrease in the amine content is probably related to the change Monoamine oxidase activity of the liver, which in terms of impaired blood circulation is maladaptive character.

Keywords: antenatal hypoxia, biogenic amines, brain, liver, fetus, newborn, rats

В настоящее время основной причиной формирования соматических и неврологических нарушений, наблюдаемых у ребенка с момента рождения, считается развитие антенатальной гипоксии, возникающей вследствие нарушения маточно-плацентарного кровообращения (МПК). Недостаток кислорода вызывает нейромедиаторный дисбаланс, нарушение процессов возбуждения – торможения в нервной системе, и в первую очередь это относится к системе биогенных аминов (БА) стволовых и корковых структур, контролирующей интегративную деятельность головного мозга и обеспечивающей согласование большинства компонентов центральных нервных механизмов [9]. Аминергические системы мозга играют важную нейротрофическую и морфогенетическую роль в созревании ЦНС [13]. Различные экспериментальные и клинические исследования, показывают, что действие гипоксии в сроки активной дифференцировки

аминергических нейронов приводит к оставанию в физическом развитии, вызывает изменения в двигательной, психо-эмоциональной сферах, проявление вегето-висцеральной дисфункции [2, 4].

Цель исследования – определить содержание биогенных аминов в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят, развивавшихся в условиях нарушенного маточно-плацентарного кровообращения.

Материал и методы исследования

Экспериментальная модель нарушения маточно-плацентарного кровообращения была воспроизведена на белых беспородных беременных крысах по методике М.М. Вартановой [2]. На 16–17 сутки беременности крысам выполнялась перевязка не менее одной трети преплацентарных сосудов одного из рогов матки, который в дальнейшем считался опытным. Новорожденные крысята исследовались на 2-е сутки после рождения. Плоды извлекались из матки на 21–22 день беременности, в сроки, соответствующие

концу периода гестации. Для определения содержания БА в головном мозге и печени плоды и новорожденные были разделены на 2 группы. В первую группу включались плоды и новорожденные крыс, развивавшиеся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения (опытная группа). Вторая группа состояла из плодов и новорожденных крыс, развивавшихся без нарушения маточно-плацентарного кровообращения (контрольная группа).

Определение содержания адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (СН) в гомогенатах головного мозга и печени плодов и новорожденных крыс было выполнено методом иммуноферментного анализа.

Для статистической обработки использовались общепринятые методики параметрической и вари-

ационной статистики. Достоверность различий рассчитывалась по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что в головном мозге плодов нарушение МПК вызвало достоверное увеличение содержания СН и КА, при этом уровень НА и ДА повысился в большей степени по сравнению с А (табл. 1). В головном мозге новорожденных крыс повышение содержания А и НА сопровождалось снижением концентрации ДА. Уровень СН достоверно не изменился (табл. 1).

Таблица 1

Содержание биогенных аминов в головном мозге плодов и новорожденных крыс (пг/мл, М ± m)

	Плоды		Новорожденные крысята	
	Опыт (n = 12)	Контроль (n = 11)	Опыт (n = 12)	Контроль (n = 11)
Адреналин	2,640 ± 0,10*	2,466 ± 0,08	0,980 ± 0,079**	0,784 ± 0,13
Норадреналин	173,253 ± 26,67*	122,305 ± 17,92	199,273 ± 14,31*	173,923 ± 11,80
Дофамин	226,381 ± 22,87*	156,107 ± 30,14	249,090 ± 10,97*	280,074 ± 16,71
Серотонин	7,79 ± 1,16**	6,16 ± 2,47	8,506 ± 1,83	7,894 ± 1,49

Примечания: *достоверные различия по сравнению с контролем $p \leq 0,05$; ** достоверные различия по сравнению с контролем $p \leq 0,01$.

Выявленные изменения БА в головном мозге плодов и новорожденных крыс, развивавшихся при нарушении МПК, соответствуют имеющимся данным, что адаптация животных к гипоксии проявляется активацией НА- и СТ-ергической систем [6]. В ответ на сниженное содержание кислорода в развивающемся мозге экспрессируется гипоксией индуцируемого фактора-1 α (HIF-1 α), который играет важную роль в адаптивных механизмах клеток не только путем активации их пролиферации и дифференцировки, усиления ангиогенеза, но и за счет интенсификации синтеза нейротрансмитеров. HIF-1 α активирует промоторные области и фосфорилирование ключевых ферментов синтеза БА – тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы 1, а также изменения уровня рецепторов нейромедиаторов [10, 14]. Полученные нами данные свидетельствуют, что длительная антенатальная гипоксия приводит к увеличению содержания основных вазоактивных аминов: НА и СН. Известно, что активация 5HT1B рецепторов сосудистой стенки влечет за собой прямое или опосредованное сокращение гладких миоцитов и ингибирование эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [15]. Прирост уровня НА, вызывающего двухфазную вазоконстрикцию [8], в условиях повышенной проницаемости

сосудистой стенки, влекущей за собой расширение венолярного отдела, полнокровие и отек, приводит к улучшению оксигенации ткани. Влияние СН на метаболизм ЦНС направлено на снижение потребления мозгом глюкозы, поглощения кислорода, лактатов и неорганических фосфатов [7], что вызывает смещение pH в кислую сторону. Метаболический ацидоз, являясь сильнейшим стрессором для клетки, обладает нейротропным действием и способствует активации аминергических нейронов мозга и биосинтеза в них медиаторов [3]. Однако чрезмерная активация синтеза возбуждающих и сосудосуживающих нейромедиаторов может явиться фактором, усугубляющим развитие гипоксии, вследствие еще большего ухудшения кровоснабжения.

Помимо локального внутримозгового действия БА оказывают системное адаптивное действие. Нарушения дыхательной деятельности, наблюдаемые у новорожденных, подвергшихся антенатальной гипоксии, может быть прямым следствием повреждающего действия кислородной недостаточности на ЦНС. СН как возбуждающий медиатор влияет на мотонейроны и элементы центральных генераторов паттернов движения, играет ключевую роль в контроле дыхания [11], включая так называемую гипоксическую дыхательную реакцию (HVR).

Показано, что при гипоксии в коре головного мозга новорожденных крысят значительно увеличивается количество серотониновых рецепторов, что проявляется легочной вазоконстрикцией и гипертензией как адаптивный ответ на стресс [11].

В печени опытных плодов нарушение МПК вызвало повышение содержания А, ДА и снижение НА, СН, в то время как у новорожденных крысят произошло уменьшение концентрации А и НА, СН а уровень ДА достоверно не изменился (табл. 2).

Таблица 2

Содержание биогенных аминов в печени плодов и новорожденных крысят (пг/мл, М ± m).

	Плоды		Новорожденные крысят	
	Опыт (n = 12)	Контроль (n = 11)	Опыт (n = 12)	Контроль (n = 11)
Адреналин	0,588 ± 0,088**	0,43 ± 0,112	0,355 ± 0,19**	0,7 ± 0,148
Норадреналин	1,182 ± 0,376*	2,386 ± 0,789	2,403 ± 0,752*	5,972 ± 1,026
Дофамин	5,51 ± 2,47*	1,161 ± 0,458	31,831 ± 15,126	35,597 ± 7,561
Серотонин	8,698 ± 1,558**	11,092 ± 1,946	10,914 ± 1,657**	13,072 ± 1,981

Пр и м е ч а н и я : * достоверные различия по сравнению с контролем $p \leq 0,05$; ** достоверные различия по сравнению с контролем $p \leq 0,01$.

Содержание КА в печени служит отражением их уровня в системном кровотоке, а соотношение ДА/НА может отражать силу гипоксического воздействия. Умеренная гипоксия приводит к увеличению активности тирозингидроксилазы (ТГ) и дофамин-β-гидроксилазы (ДВГ), а тяжелая – к её уменьшению [14]. Нами выявлено увеличение коэффициента ДА/НА в печени опытных плодов и новорожденных крысят, в то время как в головном мозге данный показатель достоверно не изменился во всех группах. Исходя из этого можно предположить, что головной мозг плодов и новорожденных крысят при нарушении МПК испытывает умеренную гипоксию, в то время как внутренние органы находятся в условиях тяжелой кислородной недостаточности. Данное явление служит подтверждением централизации кровообращения как компенсаторно-приспособительного механизма. Неблагоприятным следствием этого является снижение поступления оксигенированной крови в печень – орган, крайне чувствительный к гипоксии, что приводит к морфологическим и метаболическим изменениям. При всех нарушениях гомеостаза, в том числе и гипоксических, развивается гормональная адаптация гепатоцитов [5]: возрастает синтез многих ключевых ферментов, в результате чего ускоряется метаболизирование различных субстратов, в том числе БА. Инаktivация аминов в печени происходит под влиянием моноаминоксидазы (МАО). Известно, что в физиологических условиях в печени экспрессируются оба изофермента МАО-А и МАО-Б, однако

доминирующей формой является МАО-Б, субстратом которой служит дофамин. Однако гипоксический центральный печеночный некроз, приводящий к застою крови, вызывает, прямо или опосредованно, трансформацию функций большинства ферментов, обуславливая метаболические отклонения в организме. Возможно, выявленные изменения содержания БА в печени при гипоксии связаны с инверсией активности изоформ и преобладающим становится дезаминирование аминов под действием МАО-А, что может быть проявлением дезадаптации при долговременной гипоксии.

Выводы

1. Нарушение МПК в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят вызывает повышение содержания возбуждающих и сосудосуживающих медиаторов.
2. Увеличение коэффициента дофамин/норадреналин в печени при нарушении МПК указывает на тяжелую степень гипоксического воздействия.
3. Прирост концентрации серотонина при снижении маточного кровотока является компенсаторной реакцией, направленной на уменьшение потребления нейронами кислорода.

Список литературы

1. Варганова М.М. Патогенез и профилактика синдрома отставания в развитии плода при плацентарной недостаточности и его отдаленные последствия: дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1984. – 462 с.
2. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Логинова И.А., Шакоцько М.А. Последствия перинатальных поражений

центральной нервной системы: дискуссионные вопросы // Здоровье ребенка. – 2008. – Т.4. – № 13. – С. 101–106.

3. Гукасян Т.Г., Петросян М.Э., Ширинян М.Э., Ширинян Э.А. Катехоламинергическая система мозга при ишемии // Нейрохимия. – 2000. – Т. 17, № 1. – С. 13–22.
4. Дубровская Н.М., Журавин И.А., Туманова Н.Л. Постнатальное физиологическое развитие крыс после острой пренатальной гипоксии // Российский физиологический журнал. – 2003. – № 5. – С.522–532.
5. Копцева А.В., Иванова О.В., Виноградов А.Ф. Особенности течения периода адаптации и совершенствование реабилитации недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 23–32.
6. Мамалыга М.Л., Гуркин А.А. Роль моноаминергических систем ЦНС в формировании адаптивных перестроек в организме // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 2. – С. 17–19.
7. Иззати-Заде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы: Обзор // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 9. – С. 62–70.
8. Соколов А.Ю., Любашина О.А., Амелин А.В., Пантелеев С.С. Роль норадrenalина в патогенезе первичных головных болей // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30. – № 4. – С. 289–300.
9. Чубаков А.Р. // Биогенные амины и развитие мозга. – М.: Наука, 1992. – С. 263
10. Anju T.R., Korah P.K., Jayanarayanan S., Paulose C.S. Enhanced brain stem 5HT_{2A} receptor function under neonatal hypoxic insult: role of glucose, oxygen, and epinephrine resuscitation // Mol. Cell. Biochem. – 2011. – Vol. 354. – P. 151–160.
11. Anju T.R., Smijin S., Korah P.K. Cortical 5HT_{2A} Receptor Function under Hypoxia in Neonatal Rats: Role of Glucose, Oxygen, and Epinephrine Resuscitation // J. Mol. Neurosci. – 2011. – № 43. – P. 350–357.
12. Brown R.M., Snider S.R., Carlsson A. Changes in Biogenic Amine Synthesis and Turnover Induced by Hypoxia and/or Foot Shock Stress II. The Central Nervous System // Journal of Neural Transmission. – 1974. – № 35. – P. 293–305.
13. Nguyen L., Rigo J-M., Rocher V., Belachew S., Malgrange B., Rogister B., Leprince P., Moonen G. Neurotransmitters as early signals for central nervous system development // Cell Tissue Res. – 2001. – Vol. 305. – P. 187–202.
14. Schnell P.O., Ignacak M.L., Bauer A.L., Striet J.B., Paulding W.R., Czyzyk-Krzeska M.F. Regulation of tyrosine hydroxylase promoter activity by the von Hippel-Hindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible transcription factors // Journal of Neurochemistry. – 2003. – № 85. – P. 483–491.
15. Sokolova Y., Lyubashina O. A., Panteleeva S. S. The Role of Serotonin Receptors in Migraine Headaches // Neurochemical Journal. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 92–99.
3. Ghoukassian T.G., Petrosyan M.E., Shirinyan M.E., Shirinyan E.A. Catecholaminergic system of the brain ischemia // Neurochemistry. 2000. T.17, no. 1. pp. 13–22.
4. Dubrovskaja N.M., Żórawina I.A., Tumanova N.L. Postnatal physiological development of rats after acute prenatal hypoxia // Russian Journal of saline. 2003. no. 5. pp. 522–532.
5. Koptseva A.V., Ivanov O.V., Vinogradov A.F. Features of a current period of adaptation and improvement of rehabilitation preterm infants with intrauterine growth retardation // Russian Gazette Perinatology and pediatrics. 2008. no. 3. pp. 23–32.
6. Hominy M.L., Gurkin A.A. The role of monoaminergic systems in the formation of the central nervous system of adaptive mutations in the body // Successes contemporary science. 2006. no. 2. pp. 17–19.
7. Izzat-Zade K.F., Basha A.V., Demchuk N.D. Metabolic serotonin in the pathogenesis of diseases of the nervous system: Overview // Journal of Neurology and Psychiatry named S.S. Korsakov. 2004. Vol. 104, no. 9. pp. 62–70.
8. Sokolov A.J., Lyubashin O.A., Amelin A.V. Panteleev S.S. The role of noradrenaline in the pathogenesis of primary headaches // Neurochemistry. 2013. The T. 30. no. 4. pp. 289–300.
9. Chubakov A.R. // Biogenic amines and brain development. M.: Nauka, 1992, pp. 263.
10. Anju T.R., Korah P.K., Jayanarayanan S., Paulose C.S. Enhanced brain stem 5HT_{2A} receptor function under neonatal hypoxic insult: role of glucose, oxygen, and epinephrine resuscitation // Mol. Cell. Biochem. 2011. Vol. 354. pp. 151–160
11. Anju T.R., Smijin S., Korah P.K. Cortical 5HT_{2A} Receptor Function under Hypoxia in Neonatal Rats: Role of Glucose, Oxygen, and Epinephrine Resuscitation // J. Mol. Neurosci. 2011. no. 43. pp. 350–357.
12. Brown R.M., Snider S.R., Carlsson A. Changes in Biogenic Amine Synthesis and Turnover Induced by Hypoxia and/or Foot Shock Stress II. The Central Nervous System // Journal of Neural Transmission. 1974. no. 35. p. 293–305.
13. Nguyen L., Rigo J-M., Rocher V., Belachew S., Malgrange B., Rogister B., Leprince P., Moonen G. Neurotransmitters as early signals for central nervous system development // Cell Tissue Res. 2001. Vol. 305. pp. 187–202.
14. Schnell P.O., Ignacak M.L., Bauer A.L., Striet J.B., Paulding W.R., Czyzyk-Krzeska M.F. Regulation of tyrosine hydroxylase promoter activity by the von Hippel-Hindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible transcription factors // Journal of Neurochemistry. 2003. no. 85. pp. 483–491.
15. Sokolova Y., Lyubashina O.A., Panteleeva S.S. The Role of Serotonin Receptors in Migraine Headaches // Neurochemical Journal. 2011. Vol. 5, no. 2. pp. 92–99.

References

1. Vartanova M.M. Pathogenesis and prevention of developmental delay syndrome fetal placental insufficiency and its long-term consequences: dis. ... Dr. med. Sciences. A., 1984.462 p.
2. Volosovets A.P., Krivopustov S.P., Loginov I.A., Shatko M.A. The consequences of perinatal lesions of the central nervous system: discussion questions // Child Health. 2008 T.4. no. 13. pp. 101–106.

Рецензенты:

Слободин В.Б., д.м.н., профессор кафедры биохимии, ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново;

Шниткова Е.В., д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново.

Работа поступила в редакцию 29.12.2014.