
Вопросы патологии

УДК 577.17+569.323.4

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА КАТЕХОЛАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Е. М. Мешкова*,
И. К. Томилова, *доктор медицинских наук*,
И. В. Абрамова, *кандидат медицинских наук*,
Т. В. Кислякова

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ В работе исследовано влияние нарушения маточно-плацентарного кровообращения на содержание катехоламинов и активность моноаминоксидазы в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят. Показано, что антенатальная гипоксия на фоне повышения дезаминазной активности приводит к достоверному изменению содержания адреналина, норадреналина и дофамина в опытных группах по сравнению с их уровнем у контрольных животных, причем выявленные сдвиги носят разнонаправленный и неоднозначный характер.

Ключевые слова: онтогенез, антенатальная гипоксия, катехоламины, моноаминоксидаза, плоды, новорожденные, крысы.

* Ответственный за переписку (*corresponding author*): katena489@rambler.ru.

Рождение здорового ребенка в значительной степени зависит от влияний, оказываемых в антенатальном периоде, причем наиболее опасными для плода являются последние недели внутриутробной жизни, а также период первоначальной адаптации организма к внешней среде после рождения [7]. Среди повреждающих факторов центральное место занимает нарушение маточно-плацентарного кровообращения (МПК), приводящее к развитию антенатальной гипоксии, которая вызывает широкий спектр функционально-метаболических нарушений [9], в первую очередь в головном мозге и печени, как наиболее чувствительных к недостатку кислорода органах.

Известно, что функционирование центральной нервной системы (ЦНС) во многом обеспечивается работой катехоламинергических нейротрансмиттеров, которые, помимо передачи нервных импульсов в синаптических путях, контролируют интегративную деятельность головного мозга, обеспечивают согласование большинства компонентов центральных нервных механизмов, участвуют в организации адаптивных и деструктивных процессов [10, 16]. Инактивация биогенных аминов обеспечивается ферментом моноаминоксидазой (МАО), немозговая форма которой наиболее активна в печени, одной из первых страдающей при острой гипоксии [3]. Однако ин-

THE PECULIARITIES OF CATECHOLAMINES METABOLISM IN BRAIN AND LIVER OF FETUS AND NEWBORN IN RATS WHICH DEVELOPED UNDER CONDITIONS OF UTEROPLACENTAL CIRCULATION DISORDER

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

ABSTRACT The authors examined the influence of uteroplacental circulation disorder on catecholamines content and monoamine oxidase activity in brain and liver of fetus and newborn in rats. It was demonstrated that antenatal hypoxia on the background of desaminase activity resulted in the reliable alteration in adrenaline, noradrenaline and dopamine content in the examined groups in comparison with the control groups; and the revealed changes had contradictory and dissimilar character.

Key words: ontogenesis, antenatal hypoxia, catecholamines, monoamine oxidase, fetus, newborns, rats.

формация о нейрональном и гепатоцеллюлярном обмене катехоламинов плода и новорожденного при хронической гипоксии практически отсутствует.

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель нарушения маточно-плацентарного кровообращения была воспроизведена на белых беспородных беременных крысах по методике М. М. Вартановой [2]. Плоды и новорожденные были разделены на 2 группы. В первую (опытную) группу включались плоды (21 день гестации) и новорожденные крысята (на 2-е сутки после рождения), развивавшиеся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Вторая (контрольная) группа состояла из плодов (21 день гестации) и новорожденных крысят (на 2-е сутки после рождения), развивавшихся без нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

Определение содержания катехоламинов – адреналина, норадреналина, дофамина – в гомогенатах головного мозга и печени плодов и новорожденных крысят было выполнено методом иммуноферментного анализа.

Оценка активности MAO головного мозга и печени проводилась по модифицированному спектрофотометрическому методу с бензиламином в качестве субстрата [5].

Для статистической обработки использовались общепринятые методики параметрической и вариационной статистики. Статистическая значимость различий рассчитывалась по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В головном мозге плодов и новорожденных крысят контрольной и опытной групп выявлено значительно более низкое содержание адреналина

по сравнению с количеством норадреналина и дофамина (табл. 1), что соответствует научным данным об их основной медиаторной роли в ЦНС [8, 13].

Нарушение МПК привело к достоверному увеличению содержания всех катехоламинов в головном мозге плодов, причем уровень норадреналина и дофамина повысился в большей степени по сравнению с адреналином (табл. 1). В головном мозге новорожденных крысят повышение содержания адреналина и норадреналина сопровождалось снижением концентрации дофамина (табл. 1).

Повышение содержания катехоламинов в головном мозге плодов и новорожденных крысят, развивавшихся при нарушении МПК, можно рассматривать как проявление адаптационной реакции на кислородную недостаточность. Доказано, что гипоксия приводит к увеличению экспрессии ферментов синтеза катехоламинов посредством активации индуцируемого в этих условиях фактора транскрипции, взаимодействующего со специфическими чувствительными к гипоксии элементами в промоторной области энзимов [15, 17]. Кроме того, активация анаэробного гликолиза и развитие лактатацидоза вызывают повышение проницаемости сосудистой стенки, снижение внутриорганного артериального давления и уменьшение скорости кровотока, что еще больше уменьшает оксигенацию тканей [1] и обуславливает в нейронах головного мозга усиление образования катехоламинов [6]. Полученные нами данные свидетельствуют, что длительная антенатальная гипоксия также приводит к увеличению содержания норадреналина – основного индуктора сужения сосудов за счет двухфазной вазоконстрикции и снижения внутричерепного давления [12], что вызывает улучшение оксигенации ткани. Наблюдаемый у новорожденных крысят медиаторный дисбаланс с преобладанием возбуждающих медиаторов (адреналина, норадреналина) может быть обусловлен дополнительным стрессом от физиологических родов и приспособлением к внеутробным условиям существования.

Выявлено, что в печени опытных плодов наруше-

Таблица 1. Содержание катехоламинов в головном мозге плодов и новорожденных крысят, пг/мл (M ± m)

Группы животных		Адреналин	Норадреналин	Дофамин
Контрольная (n = 11)	Плоды	2,466 ± 0,086	122,305 ± 17,921	156,107 ± 30,144
	Новорожденные	0,784 ± 0,136	173,923 ± 11,805	280,074 ± 16,717
Опытная (n = 12)	Плоды	2,640 ± 0,100*	173,253 ± 26,670*	226,381 ± 22,878*
	Новорожденные	0,980 ± 0,079**	199,273 ± 14,317*	249,090 ± 10,977*

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контролем: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

Таблица 2. Содержание катехоламинов в печени плодов и новорожденных крысят, пг/мл ($M \pm m$)

Группы		Адреналин	Норадреналин	Дофамин
Контрольная (n = 12)	Плоды	0,430 ± 0,112	2,386 ± 0,789	1,161 ± 0,458
	Новорожденные	0,700 ± 0,148	5,972 ± 1,026	35,597 ± 7,561
Опытная (n = 10)	Плоды	0,588 ± 0,088**	1,182 ± 0,376*	5,510 ± 2,470*
	Новорожденные	0,355 ± 0,190**	2,403 ± 0,752*	31,831 ± 15,126

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контролем: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

ние МПК вызвало повышение содержания адреналина, дофамина и снижение норадреналина, в то время как у новорожденных крысят произошло уменьшение концентрации адреналина и норадреналина, а уровень дофамина достоверно не изменился (табл. 2).

Содержание катехоламинов в печени служит отражением их уровня в системном кровотоке, а соотношение дофамин/норадреналин может отражать силу гипоксического воздействия. R. M. Brown, S. R. Snider, A. Carlsson [14] показали, что разная степень недостатка кислорода неодинаково влияет на активность ферментов синтеза катехоламинов. Так, умеренная гипоксия приводит к увеличению активности тирозингидроксилазы (ТГ) и дофамин-β-гидроксилазы (ДβГ) в хромаффинной ткани, а тяжелая – к её уменьшению. Такая же зависимость ферментов образования катехоламинов выявлена и в головном мозге.

Установлено увеличение соотношения дофамин/норадреналин в печени опытных плодов и новорожденных крысят, в то время как в головном мозге данный показатель мало изменился во всех группах. Исходя из этого, можно предполо-

жить, что головной мозг плодов и новорожденных крысят при нарушении МПК испытывает умеренную гипоксию, в то время как внутренние органы находятся в условиях тяжелой гипоксии. Данное явление служит подтверждением централизации кровообращения как компенсаторно-приспособительного механизма к гипоксии. Однако происходящее при нарушении МПК смещение баланса катехоламинов в головном мозге в сторону возбуждающих и сосудосуживающих нейромедиаторов может явиться фактором, усугубляющим развитие гипоксии вследствие еще большего ухудшения кровоснабжения.

Выраженность повреждающего гипоксического действия зависит также от длительности и степени негативного влияния катехоламинов, что, в свою очередь, зависит от скорости их инактивации моноаминоксидазой. Нами показано, что нарушение МПК приводит к достоверному повышению активности MAO в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят (рис.). В опытных группах увеличение активности MAO в печени больше, чем в головном мозге. При этом степень увеличения активности MAO и в голов-

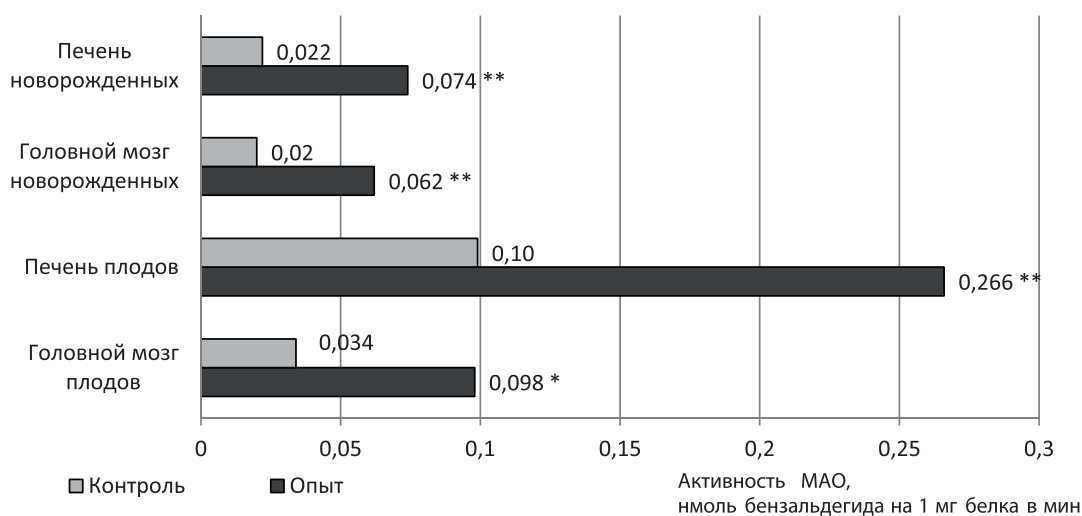


Рис. Активность моноаминоксидазы в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят.

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контролем: * – $p \leq 0,05$

ном мозге и в печени больше у плодов, чем у новорожденных.

По некоторым данным, увеличение активности MAO является способом адаптации к острой гипоксии как у крыс, так и у людей [11]. В то же время, в соответствии с современной концепцией адаптации, при длительной гипоксии происходит увеличение количества митохондрий и активности ферментных систем, локализующихся в их мембране. Принимая во внимание, что MAO является интегральным белком внешней мембраны митохондрий, увеличение оксидазной активности представляется ожидаемым закономерным процессом. Однако интенсификация окислительного дезаминирования биогенных аминов обуславливает развитие окислительного стресса [4]. Одним из субстрат-независимых продуктов MAO является перекись водорода (H_2O_2), продукция которой возрастает соответственно увеличению скорости аминоксидазной реакции. H_2O_2 легко диффундирует через биологические мембраны и является мощным индуктором свободнорадикального окисления. Усиленная генерация АФК сопровождается развитием митохондриальной дисфункции в силу прямого оксидативного повреждения SH-содержащих ферментов митохон-

дрий, а также мутаций митохондриальной ДНК, что может привести к нарушению функционального состояния клеток с исходом в некроз или апоптоз, лежащие в основе нейродегенеративных процессов.

ВЫВОДЫ

1. При нарушении МПК в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят развивается медиаторный дисбаланс с преобладанием возбуждающих медиаторов.
2. Антенатальная гипоксия приводит к увеличению моноаминоксидазной активности головного мозга и печени опытных животных.
3. Выявленное увеличение соотношения дофамин/норадреналин в печени при нарушении МПК является показателем тяжелой степени гипоксического воздействия.
4. Обнаруженные изменения содержания катехоламинов и активности MAO в головном мозге и печени плодов и новорожденных крысят, с одной стороны, носят компенсаторный характер и обусловлены адаптацией к гипоксии, а с другой стороны, являются патогенетическими звеньями гипоксического повреждения органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев, Ю. И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотеза патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии / Ю. И. Барашнев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 6–13.
2. Вартанова, М. М. Патогенез и профилактика синдрома отставания в развитии плода при плацентарной недостаточности и его отдаленные последствия : дис. ... д-ра мед. наук / Вартанова М. М. – Л., 1984. – 462 с.
3. Влияние антенатальной гипоксии на некоторые показатели тканевого гомеостаза печени белых крыс / О. Г. Пинаева [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 3. – С. 301–304.
4. Возрастная динамика активности моноаминоксидазы и содержания продуктов перекисного окисления липидов в мозге человека / И. А. Волчегорский [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – № 1. – С. 46–48.
5. Волчегорский, И. А. Модифицированный метод спектрофотометрического определения активности моноаминоксидазы с бензиламином в качестве субстрата / И. А. Волчегорский, Н. А. Скобелева, Р. И. Лифшиц // Вопр. медицинской химии. – 1991. – Т. 37. – С. 86–89.
6. Катехоламинергическая система мозга при ишемии / Т. Г. Гукасян [и др.] // Нейрохимия. – 2000. – Т. 17, № 1. – С. 13–22.
7. Копцева, А. В. Особенности перинатального поражения центральной нервной системы и прогнозирование результатов лечения у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А. В. Копцева, А. Ф. Виноградов, О. В. Иванова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 20–25.
8. Кулинский, В.И. Нейротрансмиттеры и головной мозг / В. И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 6. – С. 11–16.
9. Маслова, М. В. Острая гипоксия в период прегестации у крыс и ее влияние на развитие потомства: пептидергическая коррекция : дис. ... канд. мед. наук : 03.00.13 / Маслова Мария Вадимовна. – М., 2002. – 170 с.
10. Отеллин, В. А. Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период / В. А. Отеллин // Природа. – 2003. – № 9. – С. 30–35.
11. Патогенетическое значение активности MAO у больных с очаговой неврологической симптоматикой / В. В. Алферова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 4. – С. 46–50.
12. Роль норадреналина в патогенезе первичных головных болей / А. Ю. Соколов [и др.] // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, № 4. – С. 289–300.
13. Сидоров, А. В. Физиология межклеточной коммуникации : учеб. пособие / А. В. Сидоров. – Минск : БГУ, 2008. – 215 с.

14. Brown, R. M. Changes in Biogenic Amine Synthesis and Turnover Induced by Hypoxia and/or Foot Shock Stress II. The Central Nervous System / R. M. Brown, S. R. Snider, A. Carlsson // *Journal of Neural Transmission*. – 1974. – № 35. – P. 293–305.
15. Hypoxia and adrenergic function: molecular mechanisms related to Egr-1 and Sp1 activation / T. C. Tai [et al.] // *Brain Research*. – 2010. – № 1353. – P. 14–27.
16. Neurotransmitters as early signals for central nervous system development / L. Nguyen [et al.] // *Cell Tissue Res*. – 2001. – Vol. 305. – P. 187–202.
17. Regulation of tyrosine hydroxylase promoter activity by the von Hippel-Hindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible transcription factors / P. O. Schnell [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2003. – № 85. – P. 483–491.