УДК 612.273+616—003.725

Н. Н. Нагнибеда

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И НАДПОЧЕЧНИКАХ КРЫС

Исследование биогенных аминов и их функциональной роли в норме и при различных экспериментальных воздействиях на организм животных и человека является одной из важнейших проблем биологии и медицины. Особый интерес к этим веществам объясняется тем, что, с одной стороны они представляют гормоны, с другой — они медиаторы, которые влияют на проницаемость постсинаптических мембран синаптического аппарата и принимают участие в проведении нервных импульсов.

Высокие концентрации кислорода оказывают токсическое действие на животных и человека, которое проявляется в сдвигах в центральной нервной системе, тканевом метаболизме, дыхании и кровообращении. При этом большую роль в возникновении и протекании реакций на гипероксию играет симпато-адреналовая система. Многими исследователями отмечены характерные для гипероксии изменения обмена катехоламинов [1, 2, 5—8, 12, 14].

Особый интерес вызывает изучение роли моноаминов головного мозга в механизме возникновения конвульсивных судорог, которые наблюдаются при гипербарической оксигенации (ГБО). Существует предположение, что конвульсии при ГБО наступают в результате изменений в обмене норадреналина, дофамина и серотонина в мозге [6]. Нефф и Коста показали, что напряжение кислорода в тканях оказывает влияние на синтез катехоламинов [14].

Мы изучали действие как одноразовой, так и хронической ГБО на содержание всех трех биогенных аминов — дофамина, норадреналина, адреналина, что позволяет проследить влияние гипероксии на различных этапах биосинтеза катехоламинов.

Методика исследований

Опыты проводились на 85 белых крысах-самцах весом 120—150 г в барокамере, где животные подвергались воздействию кислорода в течение 2 ч под давлением 2 ата в различные сроки. В I серии опытов животных брали для исследований сразу после действия кислорода в течение 2ч, во II серии — через 1 сут после воздействия, в III серии — через 3 сут, в IV серии — через 9 сут, а в V — через 21 сут ежедневного воздействия. После окончания экспозиции животных декапитировали. Адреналин, норадреналин и дофамин в тканях мозга и надпочечников исследовали флуорометрическим методом в модификации [3]. Флуоресценцию измеряли на спектрофлуориметре фирмы «Hitachi» при флуоресцирующей длине волны для адреналина —510, норадреналина — 495, дофамина —420 и возбуждающей, соответственно, 410, 405, 320. Содержание биогенных аминов исследовали не в целом мозге, а в отдельных областях его, чтобы получить дополнительную информацию об участии адренергических структур разных отделов мозга в ответе на гипероксическое воздействие. Определение проведено в полушариях и гипоталамусе, а также в надпочечниках, в железе, синтезирующей и секретирующей эти гормоны.

Результаты исследований и их обсуждение

Как видно из результатов биохимических исследований (табл. 1, 2, I серия) в гипоталамусе и в полушариях головного мозга содержание дофамина и норадреналина снижено, концентрация адреналина не изменилась. Эти два отдела мозга аналогично реагировали на гипербарическую оксигенацию.

Таблица 1

Содержание катехоламинов в мкг/г в гипоталамусе крыс

Статистические показатели	Контроль $n=35$	I серия $n=10$	II серия $n=10$	III серия $n=10$	IV серия $n=10$	V серия $n=10$
			Дофамин			
M	1,37	0,78	1,30	0,33	0,38	0,51
$\pm m$	0,047	0,12	0,036	0,055	0,155	0,11
t		4,57	1,255	14,345	6,112	7,189
p		$<0,001$	$>0,5$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
			Норадреналин			
M	1,39	0,90	1,26	1,54	0,63	0,25
$\pm m$	0,076	0,042	0,18	0,27	0,137	0,03
t		5,643	0,665	0,534	4,851	13,952
p		$<0,001$	$>0,5$	$>0,5$	$<0,001$	$<0,001$
			Адреналин			
M	0,29	0,234	0,29	0,197	0,22	0,11
$\pm m$	0,025	0,033	0,036	0,019	0,023	0,02
t		1,35		2,961	2,060	5,622
p		$>0,1$		$<0,001$	$<0,002$	$<0,001$

Результаты II серии опытов (табл. 1 и 2) свидетельствуют о том, что через 1 сут после гипербарической оксигенации содержание всех трех аминов в мозге восстанавливается до исходных величин. Следовательно, через 1 сут после однократного действия ГБО не наблюдается необратимых изменений в содержании катехоламинов в мозге.

После трехразового сеанса гипероксии (2 ата, 2 ч) в полушариях отмечено уменьшение содержания адреналина, норадреналина и дофамина (табл. 2, серия III), а в гипоталамусе — восстановление до исходной концентрации норадреналина на фоне резкого уменьшения его предшественника — дофамина (табл. 1, серия III). В данном случае, вероятно, уровень норадреналина является естественным регулятором для синтеза его предшественника. Концентрация адреналина в гипоталамусе у этих животных снижена.

У животных IV серии после девятиразового сеанса (2 ата) оксигенации концентрация норадреналина и адреналина в полушариях, и всех трех катехоламинов в гипоталамической области снижена (табл.1 и 2, серия IV). При увеличении времени экспозиции до 21 сеанса падение уровня биогенных аминов выражено еще более отчетливо (табл. 1, 2, V серия), за исключением содержания дофамина в полушариях, которое практически не изменилось у животных этой группы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что концентрация катехоламинов в мозге изменяется фазно. Характер фаз и их

длительность зависят от выраженности и длительности воздействия гипербарической оксигенации. Снижение содержания норадреналина и дофамина в мозге при однократном воздействии, вероятно, объясняется ускоренным опорожнением клеточных депо, что связано с повышением возбудимости в адренергических структурах мозга. Снижение при этом уровня дофамина указывает, что синтез норадреналина отстает от повышенной утилизации этого нейромедиатора в тканях.

Таблица 2

Содержание катехоламинов в мкг/г в полушариях головного мозга крыс

Статистические показатели	Контроль $n=35$	I серия $n=10$	II серия $n=10$	III серия $n=10$	IV серия $n=10$	V серия $n=10$
			Дофамин			
M	0,315	0,10	0,33	0,12	0,145	0,36
$\pm m$	0,021	0,022	0,020	0,015	0,011	0,030
t		7,069	0,517	7,556	0,7171	1,228
p		<0,001	>0,5	<0,001	>0,5	<0,2
			Норадреналин			
M	0,345	0,20	0,339	0,26	0,11	0,098
$\pm m$	0,017	0,016	0,063	0,031	0,013	0,014
t		6,211	0,091	2,404	10,981	11,216
p		<0,001	>0,5	<0,01	<0,001	<0,001
			Адреналин			
M	0,027	0,045	0,027	0,017	0,017	0,09
$\pm m$	0,0016	0,042	0,0018	0,0022	0,0040	0,008
t		0,429		3,835	2,357	7,508
p		>0,5		<0,001	<0,01	<0,001

При однократном воздействии ГБО в 2 ата через 1 сут показатели симпато-адреналовой активности восстанавливаются до исходных величин (II серия, табл. 1 и 2). Увеличение времени экспозиции ГБО сопровождается постепенным, отчетливо выраженным уменьшением содержания норадреналина в гипоталамусе на фоне снижения концентрации его предшественника дофамина. Это может свидетельствовать о нехватке субстратов для дальнейшего синтеза медиаторов, что влечет за собой нарушение процессов биосинтеза катехоламинов.

Результаты определения адреналина и норадреналина в надпочечниках при ГБО представлены в табл. 3. Содержание дофамина в надпочечниках не определяли, поскольку, по данным литературы, оно составляет менее 2 % от суммы адреналина и норадреналина.

В ответ на гипербарическое воздействие наблюдается повышение концентрации адреналина и норадреналина в надпочечниках (I серия, табл. 3). Эти сдвиги нормализуются уже через сутки, содержание аминов находится в пределах контрольных величин (II серия, табл. 3). При увеличении срока воздействия до 3—9 сеансов статистически достоверных изменений не наблюдается (III и IV серии, табл. 3), однако проявляется тенденция к уменьшению содержания аминов, особенно отчетливо у животных V серии — 21 сеанс ГБО.

Длительная ГБО является сильным стрессовым воздействием, и поэтому, несомненно, вызывает снижение глюкокортикоидной активности надпочечников, описанное в этих условиях в литературе [4]. Поскольку глюкокортикоиды оказывают модулирующее действие через нервную систему посредством транссинаптической индукции на ферменты синтеза катехоламинов, дофамин-β-гидроксилазу и тирозингидроксилазу, одна из причин угнетения синтеза в надпочечниках при длительной гипероксии может состоять в снижении глюкокортикоидной функции [4]. Таким образом, как в мозге, так и в надпочечниках, ГБО вызывает фазные изменения в метаболизме катехоламинов. В начале воздействия наблюдается стимулирующее влияние на синтез катехоламинов, которое в дальнейшем приводит к угнетению синтетических процессов. Характер и длительность обнаруженных изменений зависит от степени гипероксии и экспозиции под высоким давлением кислорода.

Таблица 3

Содержание катехоламинов в мкг/г в надпочечниках крыс

Статистические показатели	Контроль $n=35$	I серия $n=10$	II серия $n=10$	III серия $n=10$	IV серия $n=10$	V серия $n=10$
			Норадреналин			
M	72	93	74	38	34	34
$\pm m$	5,16	6,73	8,01	7,33	5,52	5,27
t		2,476	0,209	3,792	5,028	5,151
p		$<0,001$	$>0,5$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
			Адреналин			
M	407,5	570	335	402	438	209
$\pm m$	21,97	28,46	86,71	48,5	42,2	20,9
t		4,519	0,810	0,103	0,641	6,546
p		$<0,001$	$>0,5$	$>0,5$	$>0,5$	$<0,001$

При сравнении характера изменений концентрации биогенных аминов в мозге и надпочечниках, видно, что уменьшение содержания норадреналина и дофамина в мозге происходит параллельно с увеличением содержания катехоламинов в надпочечниках. В данном случае между мозговыми запасами норадреналина и содержанием адреналина в надпочечниках наблюдаются «реципрокные взаимоотношения» — снижение содержания норадреналина и дофамина в гипоталамической области сопровождается повышением уровня адреналина в надпочечниках. В надпочечниках усиливается метилирование норадреналина в адреналин.

Однако в дальнейшем при хроническом воздействии происходит явление «гормонально-медиаторной диссоциации», как формы изменения симпато-адреналовой активности. Раздельное определение адреналина, норадреналина, дофамина показало, что длительная гипербарическая оксигенация приводит к угнетению синтеза как в медиаторном звене (головной мозг), так и в гормональном (надпочечник).

Наши данные согласуются с литературными, указывающими на специфическое действие кислорода на обмен моноаминов. Влияние чистого кислорода на концентрацию норадреналина и дофамина в мозгу отмечено [10] при 3,5 ата. Как показали биохимические исследования, гипер-

барическая оксигенация вызывает изменения метаболизма катехоламинов в мозге крыс. Описано [11] снижение уровня серотонина, норадреналина и дофамина в мозге мышей при экспозиции 40—60 мин при 100 % кислорода. Наиболее значительным было уменьшение содержания норадреналина. Убедительных доказательств в пользу зависимости обмена медиаторов от изменения пула аминокислот не обнаружено [11].

Таким образом, обобщая собственные и литературные данные, можно заключить, что гипероксическое воздействие кислорода вызывает изменения в обмене моноаминов в мозге и надпочечниках, оказывая выраженное двухфазное влияние на активность симпато-адреналовой системы.

Выводы

1. Гипербарическая оксигенация в 2 ата в течение 2 ч сопровождается уменьшением содержания дофамина и норадреналина в полушариях и гипоталамусе крыс. Содержание катехоламинов в надпочечниках увеличивается.

2. При однократном воздействии ГБО через 1 сут показатели симпато-адреналовой активности восстанавливаются к исходным величинам.

3. При увеличении времени экспозиции ГБО до 9 и 21 сеанса отчетливо наблюдается уменьшение содержания дофамина, норадреналина и адреналина в гипоталамусе.

4. Исследование уровня катехоламинов в тканях при различных режимах ГБО свидетельствует о том, что концентрация этих аминов изменяется фазно. Характер и длительность обнаруженных изменений зависят от степени гипероксии и экспозиции под давлением кислорода. В первой фазе отмечается активация симпато-адренальной системы. Увеличение экспозиции приводит к нарушению синтетических процессов в симпато-адреналовой системе.

N. N. Nagnibeda

EFFECT OF HYPERBARIC OXYGENATION ON THE CATECHOLAMINE CONTENT IN THE RAT BRAIN AND ADRENALS

Summary

Determination of catecholamine levels in different tissues (brain hemispheres, hypothalamus, adrenals) of albino rats under different conditions of hyperbaric oxygenation revealed a phasic pattern of changes in the concentration of these substances.

The intensity and duration of the changes are dependent of the intensity of hyperoxygenation and exposition of the animal to pressure. Activation of the sympathoadrenal system can be noticed during the initial period of the changes. Prolongation of the exposition results in disorders of synthesis processes of the sympathoadrenal system.

Department of Hypoxic States,
A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. *Демуров Е. А., Михайлов Ю. Е., Шимкевич Л. Л., Овсянников А. М., Тепляков В. Г.* Гипербарическая оксигенация.— В кн.: Тез. II Всесоюз. симпоз. «Влияние различных режимов ГБО на некоторые показатели симпато-адреналовой и холинэргической активности. М., 1975, с. 118—122.

2. *Трошинская И. А., Броновицкая З. Г.* Содержание норадреналина и активность моноаминоксидазы в отделах мозга и печени крыс при гипероксии.— Вопр. мед. химии, 1976, 2, № 5, с. 617—621.
3. *Матлина Э. Ш., Рахманова Г. Б.* Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и дофа в тканях.— В кн.: Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. М., 1976, с. 136—144.
4. *Матлина Э. Ш., Кассиль Г. Н.* О влиянии глюкокортикоидов на синтез катехоламинов в надпочечниках и сердце крыс при физическом утомлении.— Вопр. мед. химии, 1976, 4, с. 418—426.
5. *Трошихин Г. В., Шаляпина В. Г.* Показатели симпато-адреналовой активности и газообмен животных в условиях повышеного парциального давления кислорода.— Физиол. журн. СССР, 1970, 56, № 1, с. 119—122.
6. *Buckingham S., Sommers S. C., McNart W. F.* Sympathetic activation and serotonin release as factor in pulmonary edema after hyperbaric oxygen.— Fed. Poc., 1966, 25, p. 566, 2132.
7. *Diaz P. M., Ngai S. N., Costa E.* Effect of oxygen on brain serotonin metabolism in rats.— Amer. J. Physiol., 1968, **214**, N 3, p. 591—597.
8. *Faiman M. D., Helbe Arum R.* The effect of hyperbaric oxygenation on cerebral amines.— Life Sci., 1965, **5**, N 23, p. 2225—2228.
9. *Fuxe K.* Evidence for existence of monoamine neurons in the central nervous system.— Acta physiol. scand., 1965, **64**, N 1, p. 37—85.
10. *Haggendal J.* Effect of high pressure air or oxygen with and without carbon dioxide added on the catecholamine levels of rat brain.— Acta physiol. scand., 1967,, **69**, p. 147—152.
11. *Huggins A. K., Nelson D. R.* The effect of hyperbaric oxygenation on the levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, dopamine and free amino acids in whole mouse brain.— J. Neurochem., 1975, **25**, N 1, p. 117—121.
12. *Kerpolla W. E., Pitkanen N.* The action of cortisone on oxidative and glycolytic liver enzyme activities in rats of different age and sex.— Endocrinology, 1960, **67**, N 2, p. 162—178.
13. *Lindval O., Bjoklund O.* The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain.— Acta physiol. scand., 1974, suppl. 412, p. 1—48.
14. *Neft N. H., Costa E.* The effect on the turnover rate of the biogenic amines in vivo.— Fed. Proc., 1967, **26**, N 53, p. 463.

Отдел гипоксических состояний Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Поступила в редакцию 15.VI 1979 г.