

УДК 618.33—001.8—07:616.831—008.934.66—074

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА РЕГИОНАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФОНДА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ МОЗГА КРЫС

ТУРОВА Н. Ф., БАРЫШНИКОВ В. А.

Исследовалось региональное распределение свободных аминокислот в головном мозгу 70-дневных крысят, матери которых в период беременности (через 14 дней от начала) перенесли высотную гипоксию. Показано, что наряду с имеющим место параллелизмом в изменении фонда отдельных аминокислот (лизин, аланин, аргинин, лейцин) по ряду отделов (промежуточный, средний, продолговатый мозг, мозжечок) можно наблюдать и отличные от других отделов количественные изменения в аммоновом роге (фенилаланин), в среднем мозгу (тирозин). Отмечено также изменение спектра свободных аминокислот в сыворотке крови.

Аntenатальное повреждение плода в настоящее время рассматривается как фактор риска постнатального нарушения нервно-психического развития (психический дизонтогенез) и возникновения легких форм умственной отсталости [1, 2].

Предполагалось, что в основе приобретенных в онтогенезе легких форм умственной отсталости могут лежать изменения обмена тех же аминокислот, что и при аминокислотных энзимопатических олигофрениях. Ранее в модельных экспериментах на животных было показано, что перенесенная в антенатальный период гипоксия по мере развития мозга в постнатальном онтогенезе (14 и 30 дней после рождения) сопровождается асинхронностью созревания фонда отдельных аминокислот и нарастанием аминокислотного дисбаланса в больших полушариях и стволовой части мозга к 30-дневному возрасту [3].

В задачу работы входило выявление последствий влияния антенатальной гипоксии на фонд свободных аминокислот различных отделов мозга в более отдаленные сроки развития животного. Исследовалась и кровь животных с целью возможного применения полученных результатов в клинике.

Материалы и методы

Работа выполнена на 70-дневном потомстве белых беспородных крыс, которых через 14 дней от начала беременности на 2 ч помещали в барокамеру, где создавали режим гипоксии, соответствующий подъе-

му на высоту 8 км. Исследование аминокислот проводилось на автоматическом аминокислотном анализаторе фирмы «Hitachi», забой животных и депротеинизация тканей осуществлялись как было описано ранее [3].

Результаты и обсуждение

Результаты наших исследований, касающиеся регионального распределения аминокислот у контрольных животных, в основном совпадают с литературными данными [4].

Представленные в табл. 1—3 данные свидетельствуют о том, что в крови и во всех изученных отделах мозга, за исключением коры больших полушарий и белого вещества, происходят выраженные изменения в содержании отдельных аминокислот: увеличение концентрации гистидина в крови, мозжечке и промежуточном мозгу; лизина—в среднем, продолговатом мозгу и мозжечке; цистатионина—в среднем, продолговатом мозгу и мозжечке; аланина—в промежуточном и среднем мозгу и т. п. Наибольший спектр изменений обнаружен для среднего мозга—9 компонентов, далее в убывающем порядке следуют продолговатый мозг, аммонов рог, мозжечок, промежуточный мозг, кора и белое вещество. В крови повышена концентрация 5 компонентов.

Как известно, многие из аминокислот являются не только предшественниками биосинтеза белков, пептидов, модулирующих поведение животного, медиаторов, гормонов, но и компонентов трикарбонового цикла (ЦТК). Тирозин, лейцин, лизин, изолейцин могут явиться предшественниками CoASAc [5]. В настоящее время в литературе дискутируется вопрос о влиянии гипоксии, в частности так называемой мягкой (mild) гипоксии, на конкуренцию за CoASAc между медиаторным и энергетическим обменами [6, 7] в ущерб медиаторному. Gibson [8] считает, что чувствительность мозга к кислороду должна быть обусловлена изменениями в метаболизме аминокислот и такого медиатора, как ацетилхолин. Увеличение фонда указанных выше аминокислот можно предположительно связать с их неполным использованием в синтезе CoASAc, что может его лимитировать. Поэтому введение детям с умственным недоразвитием препарата «пантогам», в состав которого входит пантотеновая кислота, имеет определенный терапевтический эффект [9]. Учитывая предыдущие исследования [3], можно полагать, что обнаруживаемая у животных с антенатальной патологией в более ранний период постнатального онтогенеза (14 и 30 дней) асинхрония в созревании фонда свободных аминокислот мозга подготавливает почву для последующей его расбалансировки. Исходя из теории Хочачка и Сомеро о двух сторонах метаболической адаптации [10], а также способности нервной ткани к запоминанию патологического процесса [11, 12], мы предполагаем, что эксплуатативное звено метаболической адаптации (в описанном нами случае изменение содержания отдельных аминокислот, не компенсируемое с возрастом) в

развивающемся мозгу может «запомниться» и перейти в стойкое патологическое состояние. Формирование последнего на метаболическом уровне, очевидно, во многом связано с эксплуатативными процессами, сопровождающимися образованием веществ, способствующих как бы «выживанию» органа в борьбе с патогенным влиянием. Из-за способности нервной ткани к фиксации информации патологическое состояние «запоминается».

Таблица 1

Содержание свободных аминокислот и нингидринположительных компонентов (мкмоль/г) в отделах мозга у 70-дневных крысят, подвергшихся воздействию гипоксии в антенатальном периоде (n=5-7)

Компонент	Контроль	Опыт	p
Кора больших полушарий			
Фосфосерин	0,07±0,01	0,12±0,01	<0,05
Треонин	2,65±0,19	0,83±0,08	<0,001
Белое вещество			
Треонин	1,26±0,26	0,57±0,04	<0,02
Аммонов рог			
Фосфосерин	0,05±0,02	0,11±0,01	<0,05
Фосфозаноламин	1,17±0,03	0,77±0,06	<0,001
Треонин	1,42±0,27	0,78±0,07	<0,05
Серин	1,13±0,06	0,75±0,07	<0,01
Изолейцин	0,040±0,003	0,030±0,003	<0,05
Фенилаланин	0,050±0,006	0,030±0,006	<0,05
Промежуточный мозг			
Аланин	0,35±0,04	0,51±0,04	<0,02
Лейцин	0,050±0,009	0,090±0,007	<0,01
Гистидин	0,090±0,007	0,110±0,006	<0,05
Аргинин	0,12±0,01	0,15±0,01	<0,05
Средний мозг			
Фосфосерин	0,020±0,005	0,040±0,007	<0,05
Фосфозаноламин	0,83±0,06	0,54±0,10	<0,05
Таурин	1,32±0,06	1,82±0,17	<0,02
Аланин	0,17±0,03	0,26±0,03	<0,05
Цистатионин	0,05±0,01	0,090±0,004	<0,01
Лейцин	0,040±0,005	0,060±0,007	<0,05
Тирозин	0,030±0,005	0,060±0,008	<0,01
Лизин	0,30±0,01	0,47±0,03	<0,01
Аргинин	0,12±0,01	0,17±0,01	<0,02
Продолговатый мозг			
Фосфосерин	0,030±0,005	0,015±0,003	<0,05
Таурин	1,16±0,09	1,83±0,06	<0,001
Треонин	1,01±0,13	0,61±0,03	<0,02
Серин	0,52±0,05	0,41±0,02	<0,05
Цистатионин	0,09±0,01	0,13±0,01	<0,02
Лейцин	0,040±0,003	0,070±0,003	<0,001
Лизин	0,32±0,02	0,52±0,04	<0,001
Аргинин	0,130±0,009	0,21±0,01	<0,001

Таблица 2

Содержание свободных аминокислот и нингидринположительных компонентов (мкмоль/г) в мозжечке у 70-дневных крысят, подвергшихся воздействию гипоксии в антенатальном периоде (n=5-7)

Компонент	Контроль	Опыт	p
Фосфосерин	0,030±0,007	0,06±0,01	<0,02
Цистатионин	0,17±0,02	0,51±0,06	<0,001
Лизин	0,24±0,02	0,38±0,03	<0,01
Гистидин	0,070±0,004	0,100±0,004	<0,001
Аргинин	0,110±0,008	0,15±0,01	<0,01

Таблица 3

Содержание свободных аминокислот (мг%) в сыворотке крови 70-дневных крысят, подвергшихся воздействию гипоксии в антенатальном периоде (n=6)

Компонент	Контроль	Опыт	p
Аспарагиновая кислота	0,43±0,05	0,96±0,07	<0,001
Серин	8,47±0,63	10,60±0,67	<0,05
Глутаминовая кислота	3,72±0,51	7,40±0,38	<0,001
Глицин	2,09±0,24	3,92±0,14	<0,001
Гистидин	0,57±0,09	0,88±0,08	<0,05

На эту двойственность метаболической адаптации в последнее время обращается внимание не только при изучении патогенных воздействий, но и при попытках регуляции нарушенного метаболизма с помощью лекарственных средств [13, 14]. Как видно из приведенных данных, последствия антенатальной гипоксии сказываются и на изменении состава свободных аминокислот сыворотки крови животных (табл. 3). Увеличение концентрации гистидина отмечалось ранее и в сыворотке крови детей с задержками психического развития, имевших в анамнезе перинатальную патологию [15].

При сопоставлении полученных результатов с описанными в литературе аминокислотными энзимопатиями [16], сопровождающимися психическим недоразвитием, можно отметить наблюдаемое в эксперименте повышение в крови гистидина, серина и глицина, имеющее место и при гистидинемиях, вызванных мутацией гена, контролирующего синтез гистидазы.

EFFECT OF ANTENATAL HYPOXIA ON THE REGIONAL DISTRIBUTION OF FREE AMINO ACIDS IN RAT BRAIN IN THE COURSE OF POSTNATAL ONTOGENESIS

TUROVA N. F., BARYSHNIKOV V. A.

Institute of Psychiatry, RSFSR Ministry of Health, Moscow

The distribution of free amino acids among different areas of rat brain has been studied in 70 days old animals exposed to high altitude hypoxia in antenatal period. Data obtained indicate that, besides similar

changes in the pools of individual amino acids (lysine, arginine, alanine, leucine) in diencephalon, midbrain, medulla oblongata and cerebellum, certain quantitative differences are detectable in the pool of phenylalanine in Cornu ammonis and in the pool of tyrosine in midbrain. A change in the spectrum of blood serum free amino acids has been also indicated. The results are interpreted as a manifestation of metabolic adaptation theory.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалева В. В. Ж. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 81, 1505—1509, 1981.
2. Деметьева Н. Ф., Сазонова Н. С., Перельмутер К. А. Ж. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 81, 1564—1573, 1981.
3. Турова Н. Ф., Барышников В. А. Вопросы мед. химии, 25, 622—626, 1979.
4. Shank R. P., Aprison M. H. Neurochem., 17, 1461—1475, 1970.
5. Ленинджер А. Биохимия, М., Мир, 1974.
6. Gibson G. E., Duffy T. E. Neurochem., 36, 28—33, 1981.
7. Gross I., Burgoyne R. D., Rose S. P. R. J. Neurochem., 37, 229—237, 1981.
8. Gibson G. E., Peterson Ch., Sanson J. J. Neurochem., 37, 192—201, 1981.
9. Ермолина Л. А.—В сб.: Вопросы ранней диагностики психических заболеваний (под ред. А. А. Портнова), М., вып. 3, 166—178, 1978.
10. Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации (под ред. Е. М. Крепса), М., Мир, 1977.
11. Варганян Г. А. Память и органические повреждения мозга. (Доклад на 4-м пленуме проблемной комиссии «Принципы управления памятью в норме и патологии», Пушкино-на-Оке, 1979).
12. Бехтерева Н. П., Камбарова Д. К., Поздеев П. К. Устойчивое патологическое состояние при болезни мозга. Л., Медицина, 1978.
13. Штыкно Ю. М., Титова И. П. Пат. физиол. и эксперимент. терапия, 3, 31—38, 1979.
14. Турова Н. Ф., Барышников В. А.—В сб.: Клинические, социальные и биологические аспекты компенсации и адаптации при нервно-психических заболеваниях (под ред. С. Ф. Семенова), М., с. 179—185, 1979.
15. Турова Н. Ф., Барышников В. А., Азявичик А. В., Ермолина Л. А.—В сб.: Врожденная патология мозга в клинике и патогенезе нервно-психических расстройств (под ред. С. Ф. Семенова), М., с. 135—141, 1979.
16. Эфроимсон В. П., Блюмина М. Г. Генетика олигофрений, психозов, эпилепсий. М., Медицина, 1978.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР

Поступила 26. II 1982