



УДК 612.82:577.175.82+57.017.64:57.033+612.07+613.81+613.83+613.24

ДЛИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МОНОАМИНОВЫХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ВЫЗВАННЫЕ ДЕЙСТВИЕМ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

НАУМЕНКО Е. В.

Институт цитологии и генетики СО АН СССР, Новосибирск

Обобщены и проанализированы данные об отдаленных последствиях нарушения метаболизма и рецепции катехоламинов и серотонина в головном мозгу взрослых крыс, а также мышей после воздействия в раннем онтогенезе таких вредных экзогенных факторов, как белковое недоедание, алкоголь, наркотики, физические и психические стрессоры и нарушение баланса глюкокортикоидных гормонов. Представлены доказательства, полученные в нашей лаборатории, о связи изменений стрессорной реактивности взрослого организма с модификацией гипоталамической системы головного мозга, вызванной стрессом или введенным гормоном крыс надпочечников в пренатальный период индивидуального развития, и зависимость этих изменений от генетических факторов.

Одной из актуальных проблем современной нейрохимии является изучение нарушений моноаминовых систем головного мозга взрослого организма, возникающих после действия неблагоприятных экзогенных факторов внешней среды в пре- и ранний постнатальный периоды индивидуального развития. Объясняется это, с одной стороны, той ключевой ролью, которую серотонин и катехоламины играют в процессах обучения, памяти, сна, различных форм поведения и нейроэндокринной регуляции. С другой стороны, с каждым годом все сильнее проявляется вредное действие антропогенных факторов на животных и человека, и необходимость изучения последствий таких влияний становится все более острой.

Организм особенно чувствителен к неблагоприятным влияниям среды на ранних этапах онтогенеза, когда происходит развертывание генетической программы и бурное развитие головного мозга. В это время даже относительно слабые воздействия, не вызывающие видимых морфологических повреждений, нередко сопровождаются длительными, а порой и постоянными нарушениями метаболизма серотонина и катехоламинов в мозгу. Пока еще мало известно о таких изменениях у человека, поэтому особое внимание заслуживают экспериментальные данные о действии таких широко распространенных в человеческом обществе патогенных фак-

терия, как физические и психические стрессоры, недоедание, алкоголь и наркотики. Анализу отдаленных изменений моноаминовых механизмов, вызванных действием этих факторов в ранний период онтогенеза и посвящен данный обзор.

Белковое и общее недоедание. Головной мозг в период раннего онтогенеза очень чувствителен к нарушению питания. В частности, при недоедании, особенно белковым, нарушаются оба компонента созревания нейронов—миелинизация и синаптогенез, имеющие важное значение для нормального развития нейрохимических процессов и функций ЦНС.

Изучение последствий недоедания чаще всего касается исследований нарушений белкового метаболизма. Эти работы проводят, как правило, на двух относительно сходных моделях: самки начинали получать изокалорийную, но обедненную белком диету (7—8% казеина вместо 20—25%) еще за несколько недель до спаривания или же начиная с разных сроков беременности. Такой режим питания продолжали в течение периода вскармливания детенышей, а в ряде исследований последние были на подобной диете вплоть до умерщвления животных. В то же время обращается мало внимания на механизмы восстановления центральных моноаминовых систем у взрослых особей, испытывших недоедание только в раннем периоде индивидуального развития, хотя эта проблема имеет важное значение для клиники и животноводства.

В старых работах с применением флуориметрического определения дофамина и норадреналина в целом мозгу или в больших его участках у крыс [1, 2] и мышей [3] ряд авторов на фоне недостаточного потребления белка в пре- и ранний постнатальный период обнаружил понижение содержания катехоламинов. Однако в других исследованиях, проведенных в сходных условиях, было отмечено повышение количества норадреналина [4]. Некоторые же авторы не смогли заметить каких-либо изменений [5]. Причины противоречий остаются малоизвестными. Их нельзя объяснить различиями в возрасте изучаемых животных, поскольку противоположные результаты были получены в опытах, проводимых в одни и те же периоды индивидуального развития [1, 4, 6].

В более поздних работах применение радиоферментного метода позволяло изучать содержание биогенных аминов в отдельных гипоталамических ядрах. Оказалось, что у 90-дневных крыс, постоянно содержащихся на диете с низким содержанием белка, начиная с пре- или неонатального периода, концентрация норадреналина в паравенткулярных ядрах составляла лишь 25%, а в срединном возвышении—64% от нормальной. В срединном возвышении и аркуатных ядрах понижалось содержание адреналина и дофамина [7].

Дефицит пищевого белка сопровождался значительными нарушениями и ферментных системах, участвующих в метаболизме катехоламинов. Создание таких неблагоприятных условий плодам и детенышам крыс в период их вскармливания вызывал на 24-й день жизни повышение активности тирозингидроксилазы мозга [1]. При общем голодании и у питавшихся нормально особей активность этого фермента в неонатальном

периоде оказалась одинаково низкой. Затем она быстро повышалась, достигая активности, свойственной взрослым на 14-й день после рождения. Однако при белковом недоедании процесс нарастания активности тирозингидроксилазы прогрессировал и на 35-й день она более чем вдвое превышала активность этого фермента при нормальном питании [8]. Поскольку у недоедавших животных содержание тирозина в мозгу не изменялось, а активность лимитирующего синтез катехоламинов фермента повышалась [8, 9], вызывает затруднение интерпретация данных о понижении в таких условиях содержания катехоламинов в головном мозгу крыс [1, 2], тем более, что нередко находили понижение активности катаболических ферментов. Например, у крысят на 1-, 14- и 21-й дни жизни обнаруживали снижение активности МАО в синаптических тканях мозжечка, если их матери со второй половины беременности и во время вскармливания испытывали недостаток в белковом питании [7].

Таким образом, нет сомнений, что хроническое белковое недоедание вызывает выраженные изменения со стороны катехоламиновой системы мозга. Однако больший интерес представляют немногочисленные работы, в которых изучали отдаленные последствия белкового голодания, которую животных подвергали только в раннем периоде индивидуального развития. Так, у мышей, матери которых потребляли с 14-го дня пренатальной жизни их потомства вглоть до конца периода вскармливания обедненную белком диету, в 3-месячном возрасте было отмечено значительное нарушение метаболизма катехоламинов. Скорость включения в ткань мозга меченого тирозина и исчезновения из мозга меченого норадреналина была у них повышенной [3]. Сходные результаты получены и на крысах [10].

Однако последствия хронического недоедания могут быть и обратными. Например, если недоедавших от момента рождения до половой зрелости крыс содержать в дальнейшем на полноценном питании, то через 70 дней содержание дофамина в мозгу достигает нормы [11].

Интересно отметить, что изменения активности ферментов, участвующих в метаболизме биогенных аминов, происходят очень быстро после начала голодания. Переязывание нижней маточной артерии на 17-й день беременности или голодание матери в последние два дня беременности вызвали длительные нарушения активности МАО у крыс, родившихся от таких матерей. Активность этого фермента в целом мозгу оказалась на 5-й день после рождения достоверно ниже, а на 20- и 40-й дни достоверно выше, чем у животных, рожденных интактными крысами [12]. Эти же авторы обнаружили такие колебания в активности МАО в гипоталамусе и значительно сниженную в течение всего периода наблюдения активность катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) в целом мозгу и в гипоталамусе.

Белковая недостаточность во время вскармливания сопровождается понижением в ЦНС числа дофаминовых рецепторов [11]; последствия белкового недоедания могли сказываться еще длительное время после перевода животных на полноценный корм. Кинетические характеристики

дают основание для заключения, что у крыс, которые начиная с пренатального периода и до 50-дневного возраста получали недостаточное количество белка, даже в 3-месячном возрасте все еще обнаруживали понижение числа мест связывания, но не сродства α - и β -адренорецепторов [13]. Авторы полагают, что уменьшение числа адренорецепторов может указывать на усиление пресинаптической норадренергической активности у недоедавших в раннем онтогенезе животных.

Еще более четкие данные о последствиях белкового голодания были получены в отношении серотониновой системы. Большинство исследователей полагает, что недостаточность питания в раннем онтогенезе повышала активность центральных серотонинергических нейронов. Это связано, прежде всего, с увеличением в головном мозгу количества триптофана. Допускают, что его повышение является следствием увеличения в крови концентрации свободного триптофана, освобождающегося от связи с альбумином крови. Этот процесс происходит с помощью конкурирующих с триптофаном за связи с альбумином незастерифицированных жирных кислот, концентрация которых при недоедании повышается. Кроме того, в этих условиях понижается концентрация самого альбумина, что также способствует увеличению в крови свободного триптофана [14].

Наибольшее и самое устойчивое повышение содержания серотонина обнаруживали в стволе мозга. В коре же больших полушарий его содержание не менялось, что свидетельствует о повреждающем влиянии недоедания в ранний период развития в первую очередь на перикарионы серотонинергических нейронов [4]. Содержание серотонина осталось повышенным вплоть до 300-дневного возраста, если крысы продолжали получать неполноценную в отношении белка пищу [6], но скорость синтеза серотонина в гиппокампе могла оставаться на 140-дневном возрасте высокой и в том случае, если крысы были ограничены в пище даже в течение короткого периода раннего онтогенеза [15].

При белковом недоедании параллельно с повышением количества серотонина в мозгу увеличивается Na^+ , K^+ -АТФ-азная активность [16]. Полагают, что эти изменения являются специфическими в результате повышения количества свободного триптофана плазмы [17].

Метаболизм триптофана и серотонина в мозгу плодов и новорожденных очень чувствителен к недостатку и качеству пищи матери, и может резко нарушаться даже при однократном качественном изменении рациона питания матери [18]. Острое 2-часовое голодание матери 4-дневных крыс сопровождалось у последних значительным повышением содержания серотонина, 5-гидроксининдоуксусной кислоты и их соотношения в коре больших полушарий, подкорке и стволе головного мозга. Этот эффект длителен и последствия голодания исчезли лишь на 22-й день, то есть к окончанию периода вскармливания [19].

Причиной повышения в мозгу содержания серотонина является не только увеличение в крови концентрации свободного триптофана. Другая существенная причина—повышение в мозгу активности фермента, лимитирующего синтез данного амина: в условиях белковой недостаточности ак-

тивность триптофангидроксилазы к 35-му дню становится в 3 раза выше нормальной [8]. Изменение активности триптофангидроксилазы под влиянием голодания трудно связывать с определенной стадией раннего онтогенеза, так как повышение его активности находили не все авторы. Другие исследователи в те же сроки (7 дней) у крыс с белковой недостаточностью обнаруживали снижение активности этого фермента по сравнению с контролем [7]. Правда, результаты работ этих двух групп авторов совпадали при определениях активности триптофангидроксилазы на 21-й день жизни.

При голодании изменяется активность и другого фермента, участвующего в синтезе серотонина. У крысят, питание матерей которых в период лактации удовлетворяло лишь половину потребности в калориях, характерное для контрольных животных повышение активности триптофанкарбоксилазы задерживалось, и на 21-й день жизни она была такой же, как на 12-й день у нормально вскормленных детенышей [20].

При белковом голодании в раннем онтогенезе повышался не только синтез, но и катаболизм серотонина, свидетельством чего является повышенный уровень содержания 5-гидроксининдолуксусной кислоты в мозгу крыс к окончанию периода их вскармливания. У этих животных на треть понижалась поведенческая исследовательская активность и резко усиливалась эмоциональность [5].

Показано, что железо (Fe^{2+}) может играть регулируемую роль в накоплении серотонина в везикулах центральных серотониновых нейронов и его хроническая нехватка, во время беременности и периода вскармливания сопровождается недостаточностью механизма обратного захвата серотонина синаптическими пузырьками. Если же родившихся от таких матерей детенышей перевести на полноценный корм, процессы обратного захвата серотонина восстанавливаются [21].

При белковой недостаточности страдает и рецепторный аппарат серотониновой системы. Так, судя по поведенческим тестам, у взрослых крыс, недоедавших в течение периода развития, происходило понижение чувствительности к агонисту серотонина N—N-диметилтриптамину. По мнению авторов, это может отражать пониженную чувствительность серотониновых рецепторов вследствие постоянной ненормально высокой концентрации уровня этого нейротрансмиттера в мозгу [22].

Таким образом, не вызывает сомнений, что недостаточность в раннем онтогенезе белкового питания сопровождается значительными нарушениями моноаминовых механизмов. Возникающие длительные изменения затрагивают содержание и метаболизм моноаминов, а также рецепторный аппарат катехоламиновой и серотониновой систем мозга.

Алкоголь и наркотики. В последние годы опубликовано огромное число работ, посвященных различным аспектам действия алкоголя на организм человека и животных, в том числе его влияния на нейрохимические механизмы взрослого организма [23]. В то же время остается крайне недостаточно изученным характер длительных нарушений центральных моноаминовых систем, вызванных действием этанола в пре- и

ранний постнатальный период развития. Анализ же имеющихся относительно немногочисленных данных затруднен тем, что результаты исследований были получены с помощью разных методов и моделей. Нередко моноамины определяли в целом мозгу на фоне потребления разных доз алкоголя, длительность применения которого варьировала, или в сочетании с действием другого повреждающего фактора — белкового недоедания. Поэтому определенным представляется лишь сам факт возможности длительного нарушения алкоголем моноаминовых систем головного мозга.

Продолжительное потребление 6%-ного этанола до и во время беременности вызывало у 19—35-дневных потомков понижение количества серотонина и (или) 5-гидроксиниваловой кислоты в стволе головного мозга, коре больших полушарий и мозжечке. В 35-дневном возрасте в коре также снижалось до 20% содержание дофамина и до 50% гомованилиновой кислоты [24].

Выраженные и длительные нарушения бывали и при более короткой экспозиции алкоголя. Введение его лишь в последнюю неделю беременности вызывало через 3 недели после рождения падение содержания дофамина и норадреналина в мозгу, причем в гипоталамусе концентрация норадреналина снижалась на 30—60% [25], что связывают, главным образом, с понижением его синтеза [26]. Падение в гипоталамусе оказалось очень стойким и обнаруживалось даже в 26-недельном возрасте [27].

К сожалению, имеющиеся в литературе данные неоднородны. Другие исследователи не обнаруживали изменений в катехоламиновой системе 11-недельных крыс, матери которых в течение всей беременности потребляли 20%-ный этанол [28]. Однако у этих потомков повышалась межсамцовая агрессивность и вдвое падало содержание серотонина в мозгу, хотя масса мозга не отличалась от массы мозга нормальных крыс того же возраста [28]. Имеются также сведения, что 2-недельное потребление алкоголя во время беременности не влияло на количество серотонина и норадреналина, но сопровождалось падением концентрации АХ и повышением содержания ГАМК в мозгу 17- и 21-дневных плодов и 5- и 10-дневных крыс [29].

Некоторые исследователи в головном мозгу потомков матерей «алкоголичек» находили изменение активности ферментов метаболизма биогенных аминов, причем их изменения зависели от изучаемой структуры мозга и периода онтогенеза. Например, у потомков таких матерей в целом мозгу активность тирозингидроксилазы через 1 и 2 недели после рождения оказывалась выше, а через 3 недели — ниже, чем у потомков нормальных матерей [30]. В то же время в хвостатом ядре активность тирозингидроксилазы у них была повышена в течение всех недель [31]. Если же алкоголь потребляли лактирующие матери, у детенышей обнаруживали в течение всего периода вскармливания повышенную активность тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы и пониженную активность дофамин-β-гидроксилазы [30].

Этанол нарушал также активность ферментов, участвующих в катаболизме катехоламинов. В головном мозгу потомков активность MAO и

КОМТ понижалась в период лактации, если матери получали в это время с пищей этиловый спирт. Активность КОМТ у вскармливаемых крыс понижалась и в тех случаях, когда алкоголь их матери потребляли в последнюю неделю беременности [30].

Потребление этанола матерью может поражать у потомков функцию истраднергических синапсов. Так, введение самкам алкоголя с 13-го дня беременности по 5-й день после рождения детенышей вызывало у последних в течение последующих 7—10 дней повышение синаптосомного захвата меченого тирамина и его превращения в октопамин. Выраженность повреждающего действия этанола у потомства зависела от периода развития, поскольку его потребление самками с 18-го дня беременности по 5-й день лактации вызывало более длительные изменения. Такая повышенная чувствительность к этанолу присуща только развивающейся катехоламинергической системе и отсутствовала у взрослых крыс [32]. В других опытах, определяя поглощение меченого дофамина, норадреналина и серотонина синаптосомами, выделенными из ткани мозга крыс, получавших алкоголь в перинатальном периоде, обнаружили повышенный захват норадреналина синаптическими пузырьками. Еще более серьезные изменения были со стороны серотонинергической системы мозга: у животных происходила задержка развития серотонинергических синапсов и понижение поглощения синаптосомами серотонина [33].

У потомков матерей, потреблявших алкоголь, страдал и рецепторный аппарат. Это отчетливо показано в отношении дофаминовой системы мозга. Потребление 6%-го этилового спирта во время беременности сопровождалось у 63-дневных потомков снижением в полосатом теле числа дофаминовых рецепторов и количества дигидроксифенилуксусной кислоты [34]. Однако в отличие от пренатального периода, потребление алкоголя с молоком матери в период кормления не изменяло у взрослых потомков числа дофаминовых рецепторов, но резко снижало их чувствительность к дофамину [34]. По мнению авторов это является следствием изменений конформации рецепторных белков. В таких случаях в полосатом теле еще длительное время находили повышенную концентрацию дигидроксифенилуксусной кислоты.

В последнее время появляются данные о потенцирующем действии алкоголя в раннем онтогенезе эффектов, вызываемых впоследствии наркотиками. Обнаружено, что пренатальное получение алкоголя приводило у взрослых крыс к усилению анальгетического эффекта морфия. В таких условиях усиливались и другие эффекты этого наркотика: гипертермия и активация гипоталамико-надпочечниковой системы [35].

Нужно заметить, что несмотря на обостренный интерес к проблеме действия наркотиков, до настоящего времени мало известно об отдаленных последствиях их применения в раннем онтогенезе на моноаминовые системы мозга. В последнее время обнаружена связь между подобными нарушениями и нарушениями эндокринных функций.

Однократное введение одного из компонентов марихуаны каннабидиола в один из четырех последних дней беременности крыс оказывало длитель-

ный эффект: у взрослых потомков после их кастрации понижалось в головном мозгу содержание норадреналина и повышалась концентрация серотонина и 5-гидроксининдолуксусной кислоты по сравнению с кастрированными в то же время потомками интактных матерей [36]. Полагают, что эти изменения связаны с нарушениями наркотиками андрогензависимых механизмов половой дифференцировки мозга, в которой принимают участие и биогенные амины.

Еще более выраженные изменения были отмечены в сходных условиях опытов после однократного введения основного действующего на психику начала марихуаны Δ -тетрагидроканнабинола. У взрослых потомков после кастрации в гипоталамусе понижался метаболизм катехоламинов и повышался метаболизм серотонина [37]. Авторы пришли к заключению, что длительные изменения функции гипофиза и гонад могли быть следствием нарушений в неонатальный период развития содержания и метаболизма биогенных аминов, участвующих в регуляции нейроэндокринных систем.

Серьезные изменения моноаминовых механизмов бывают не только от употребления наркотиков, вызывающих привыкание, но и от опийных препаратов, применяемых для снятия синдрома абстиненции во время беременности. Речь идет о синтетическом спонде метадоне, используемом в клинике в качестве заменителя героина у беременных женщин с абстинентным синдромом. У крыс, которым метадон вводили в момент рождения, была обнаружена задержка становления тирозингидроксилазной активности в мозгу. Повреждающее действие этого опиоида зависело от стадии онтогенеза. Наиболее серьезные нарушения имели место у крыс, матери которых получали метадон во время беременности и лактации [38]. У таких потомков кроме нарушений развития норадреналиновой системы нарушался также синаптогенез в серотониновой системе [39].

В заключение уместно отметить, что нарушение функций моноаминовых систем может вызывать не только прямое действие алкоголя и наркотиков. По-видимому, не меньший эффект оказывает абстиненция, играющая роль сильного стрессора. Хотя этот вопрос специально не был изучен, имеющиеся многочисленные факты, о которых речь пойдет дальше, свидетельствуют о серьезных и длительных нарушениях нейрохимических механизмов в результате действия на организм стрессоров в раннем онтогенезе.

Стресс и глюкокортикоиды. По-видимому, первая работа, свидетельствующая о роли пренатального стресса в изменении моноаминовой системы мозга потомков, была опубликована в начале 70-х годов [40]. Применяя относительно «мягкий» стресс (ежедневный хэндлинг в течение всей беременности), авторы обнаружили небольшое, но достоверное снижение содержания серотонина в головном мозгу 3-недельных крыс. Более выраженные изменения проявились у крыс, матери которых были подвергнуты действию хэндлинга в сочетании с введениями физиологического раствора [41]. У родившихся крыс на 9-й день в гипоталамусе было обнаружено понижение, а в коре больших полушарий повышение количества

норадреналина, сохранявшееся и на 16-й день жизни. Были отмечены изменения и в серотониновой системе: на 16-й день в гипоталамусе; коре и в заднем мозгу содержание серотонина было повышено. На 16-й день в коре, а на 23-й день в коре и гипоталамусе было установлено повышение концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты, что указывает на ускорение серотонинового метаболизма. По мере развития животных часть нарушений компенсировалась, однако некоторые оставались до полового созревания, и в гипоталамусе 60-дневных крыс все еще можно было обнаружить повышенное содержание норадреналина и серотонина [41].

Действие стрессора зависит от стадии развития эмбриона. Так, достаточно сильный стресс (15 ударов электрического тока ежедневно) от 6-го до 12-го дня беременности не оказывал влияния на содержание норадреналина, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в стволе мозга 1-, 12- и 25-дневных крыс [42]. Автор полагает, что отрицательные результаты связаны с типом стрессора, однако скорее они были обусловлены ранней стадией развития плода, поскольку видимые признаки начала формирования норадреналиновой и серотониновой систем в головном мозгу крыс выявляются не ранее второй половины беременности. Когда же стресс охватил и вторую половину беременности, проявлялись значительные изменения содержания катехоламинов во многих ядрах головного мозга 3-недельных плодов [43]. Часть этих изменений оставалась на длительный срок: уменьшение количества норадреналина в срединном извилинии, преоптическом и паравентрикулярном ядрах и повышение количества дофамина в аркуатных ядрах и энторинальной коре определяли к 3-месячному возрасту [44].

Пренатальный стресс вызывал длительные нарушения в развитии рецепторного аппарата потомков. В этих условиях в коре головного мозга у родившихся крыс на 16-й день жизни обнаруживали снижение числа α_1 - и β -адренорецепторов, а у половозрелых животных — снижение числа α_2 -адренорецепторов [45], повышение связывания [3 H]серотонина в коре и ослабление его в гиппокампе [46]. Наряду с этим повышалась способность связывания меченого спиперона без изменения величины K_d , что свидетельствует об увеличении числа серотониновых рецепторов второго типа [46].

Значительные нарушения обнаруживали и при действии стрессоров в ранний период после рождения. Так, гипоксия в первый день жизни нарушала синаптогенез и изменяла активность ферментов, участвующих в синтезе биогенных аминов. На 15-й день у животных повышался захват меченого норадреналина гомогенатами ткани ствола мозга, содержащими синаптосомную фракцию [47], а на 28-й день угнеталась активность тирозин- и триптофангидроксилазы [48]. Если же в 1-й день жизни стресс имитировали введением гидрокортизона, то через 7 и 14 дней в целом мозгу активность триптофангидроксилазы повышалась [49], а на 30-й день увеличивалось содержание серотонина и норадреналина [50]. Сходное повышение количества этих моноаминов было у половозрелых крыс после введения гидрокортизона на 2—5-й дни жизни [51]. Можно пред-

положить, что такое повышение связано с длительной активацией соответствующих ферментных систем. Во всяком случае после введения гидрокортизона на 2—7-й дни у 8- и 14-дневных крыс в заднем мозгу находили повышенную активность тирозингидроксилазы [52].

После рождения глюкокортикоиды способны нарушать на длительный срок активность и другого фермента—фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы [53], что свидетельствует об их способности оказывать повреждающее действие и на адренергическую систему головного мозга крыс.

Таким образом, не вызывает сомнений, что стрессорные воздействия в перинатальном периоде вызывают длительные нарушения моноаминовых систем. Эти нарушения касаются многих показателей их функционирования: содержания биогенных аминов, их метаболизма, состояния рецепторного аппарата.

Нужно признать, что пока еще невозможно выявить признаки нарушений моноаминовых систем в головном мозгу, которые отражали бы действие в раннем онтогенезе специфического компонента патологического экзогенного фактора. Характер длительных нарушений зависит от множества нередко с трудом поддающихся учету причин. Помимо специфических особенностей действующего начала, играет роль стадия онтогенеза и, следовательно, степень зрелости моноаминовых механизмов, наследственные особенности индивидуума, условия его существования. Тем более удивительно сходство нарушений серотониновой и катехоламинной систем мозга после действия в раннем периоде развития таких различных факторов как гормоны, белковая недостаточность, алкоголь и наркотики.

Хотя часть нарушений, вызываемых этими факторами, со временем исчезает, все же нередко и после полового созревания можно обнаружить сдвиги содержания биогенных аминов, нарушения их метаболизма, рецепторного аппарата или активности ферментов. Такая общность изменений наводит на мысль, что, помимо специфических компонентов, в действии патологических факторов большую роль играет общий и, следовательно, неспецифический механизм. Таким механизмом является, очевидно, возникающий общий адаптационный синдром, поскольку белковое голодание [54], а также алкоголь [55] и наркотики [56] помимо специфического влияния на биохимические процессы в организме действуют как стрессоры, стимулируя гипоталамико-адреносекреторную систему и влияя на другие нейроэндокринные системы [57], участвующие в проявлениях стресса.

Следовательно, можно прийти к заключению, что общность длительных повреждений центральных моноаминовых механизмов, выявляемых после патологических воздействий в раннем онтогенезе, связана в значительной степени с нарушениями баланса стероидных и пептидных гормонов, в частности, влияющих на становление в процессе индивидуального развития серотониновой и катехоламинной систем головного мозга.

Моноамины мозга участвуют в регуляции множества функций. Поэтому возникает вопрос, представляющий существенный теоретический и

практический интерес: на каких функциях отражаются обнаруживаемые нарушения? Этот принципиальной важности вопрос остается в значительной степени открытым. Тем не менее многолетние исследования нашей лаборатории позволили установить связь между вызываемыми в раннем онтогенезе стрессорами или глюкокортикоидами изменениями норадреналиновой системы мозга и возникающими у взрослых животных нарушениями стрессорной реактивности.

Было обнаружено, что действие в последней трети беременности стрессоров [58] или имитация их действия двукратным или даже однократным введением гидрокортизона [59] сопровождается торможением реакции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) взрослых потомков на эмоциональный стресс [59] и угнетением у них эмоционального поведения на открытой площадке [60]. Удалось также установить, что у взрослых крыс степень ингибирования реакции ГГАС на эмоциональный стресс обратно пропорциональна уровню содержания глюкокортикоидов в крови их матерей в последней трети беременности [60, 61]. Последующий анализ изменений стрессорной реактивности выявил, что они тесно связаны с действием выбрасываемых при стрессе в кровь матери глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников на норадреналиновую систему головного мозга плода. Основные доказательства этой связи таковы.

1. Реакция ГГАС взрослых потомков снижена на введение в боковой желудочек мозга норадреналина, в отличие от реакции на введение в таких же условиях серотонина и карбохолина [59, 62], что свидетельствует об относительной избирательности повреждения во время беременности норадреналиновых механизмов, связанных с регуляцией данной нейроэндокринной системы.

2. Степень снижения реакции ГГАС на внутрижелудочковое введение норадреналина оказалась обратно пропорциональной концентрации глюкокортикоидов в крови матерей, но положительно и достоверно коррелировала с реакцией потомков на эмоциональный стресс [60, 61]. Следовательно, в этих работах был доказан принципиальный факт: у взрослых крыс, матери которых в последнюю треть беременности были подвергнуты действию стресса, происходит снижение чувствительности центральных адренорецепторов, связанных с регуляцией функции ГГАС в условиях эмоционального стресса.

3. Снижение чувствительности норадренергической системы головного мозга является, очевидно, причиной и того, что у потомков матерей, получавших гормоны коры надпочечников, содержание норадреналина в больших полушариях [63] и гипоталамусе [64], в отличие от его содержания в мозгу потомков интактных матерей, не снижалось на фоне эмоционального стресса.

4. Наконец, у взрослых крыс [65] и мышей [66], рожденных матерями, которым вводили глюкокортикоиды, в полушариях, стволе, гипоталамусе и полосатом теле активность тирозингидроксилазы как в исход-

ном состоянии, так и при эмоциональном стрессе достоверно отличалась от таковой в мозгу потомков интактных самок.

Изменения норадренергической системы, являются, видимо, генерализованными, поскольку затрагивают механизмы, участвующие в регуляции и других функций, не связанных с гипоталамико-адренокортикальной системой. Хотя этот вопрос не был подробно исследован, показано, что после введения гидрокортизона на 16- и 18-й дни беременности длительно нарушаются центральные норадренергические механизмы, участвующие в регуляции температуры тела [62, 63].

Дальнейшие исследования позволили обнаружить еще две важные закономерности. Во-первых, оказалось, что чувствительность норадреналиновой системы мозга плодов к повреждающему действию гормонов коры надпочечников генетически детерминирована [56, 62] и является доминантным признаком [62, 67]. От наследственных свойств животных зависит характер нарушения в мозгу содержания норадреналина [65] и активности тирозингидроксилазы [66], а также изменения чувствительности норадренергических рецепторов, связанных с регуляцией ГГАС [59, 62].

Во-вторых, характер нарушений норадреналиновых механизмов, регулирующих стрессорную реактивность, зависит от стадии индивидуального развития организма. Поэтому изменения, вызванные стрессорами и глюкокортикоидами в пренатальный период, отличались от эффектов подобных воздействий после рождения. Например, в отличие от пренатального периода, введение гидрокортизона на 7—9-й дни после рождения не изменяло у взрослых крыс реакции ГГАС на эмоциональный стресс и на внутрижелудочковое введение норадреналина [58]. Следовательно, на 2-й неделе жизни норадренергическая система мозга, связанная с регуляцией стрессорной реактивности, оказалась нечувствительной к действию гормонов коры надпочечников. На 3-й неделе глюкокортикоиды вновь были способны модифицировать норадреналиновые механизмы. Введение дексаметазона на 17—19-й дни, то есть во время становления суточного ритма ГГАС, сопровождалось у взрослых крыс ингибированием циркадного ритма реакции ГГАС на 1-часовое плавание [68, 69] и на введение норадреналина в боковой желудочек головного мозга [70].

Длительный эффект, оказываемый стрессорами в ранний постнатальный период онтогенеза, связан не только с повышением в крови концентрации гормонов коры надпочечников. Очевидно, действие стрессоров значительно сложнее. Например, введение на 2—8-й дни жизни фрагмента АКТГ₄₋₁₀, не обладающего стероидогенным эффектом, повышало, как обычный стрессор, активность тирозингидроксилазы в голубом пятне и полосатом теле 3-месячных крыс [71]. Введение на 7—9-й дни физиологического раствора, несмотря на отсутствие повышения в крови концентрации кортикостероидов, вызывало у половозрелых крыс повышение реакции ГГАС на внутрижелудочковое введение норадреналина [58]. Следовательно, можно полагать, что действие стресса в раннем постна-

кальном онтогенезе реализуется не только посредством ГГАС, но и через другие нейроэндокринные системы.

Нужно признать, что в действии стрессоров и глюкокортикоидов все еще много неясного, и их влияние зависит от множества, часто не учитываемых, причин. Остается неизвестным и патогенез тех нарушений, которые приводят к изменению центральных моноаминовых систем взрослого организма. Не исключено, что стрессоры посредством гормонов, в первую очередь глюкокортикоидных, действуют в раннем онтогенезе на реализацию генетической информации и как генетических индукторов [62].

LONG-LASTING ALTERATIONS OF BRAIN MONOAMINE SYSTEMS INDUCED BY HARMFUL ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE EARLY ONTOGENY

NAUMENKO E. V.

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Academy of Sciences of the USSR, Novosibirsk, USSR

Data concerning long-lasting alterations of brain catecholamine and serotonin systems after protein malnutrition, alcohol, narcotic or glucocorticoid treatment, as well as systemic and emotional stress effect in the early ontogeny have been analyzed and summarized. The evidence from the author's laboratory pointing to a connection between the emotional stress response and modification of the brain noradrenergic mechanism in adults induced by stress or prenatal glucocorticoid exposure and the dependence of the effects mentioned on genetical factors are presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shoemaker W. J., Wurtman R. J. *Science*, v. 171, p. 1017—1019, 1971.
2. Ramanamurthy P. S. V. *J. Neurochem.*, v. 28, p. 253—254, 1977.
3. Lee C.-J., Dubos R. J. *Exp. Med.*, v. 136, p. 1031—1042, 1972.
4. Stern W. C., Forbes W. B., Resnik O., Morgane P. J. *Brain Res.*, v. 79, p. 375—394, 1974.
5. Sobelka T. J., Cook M. F., Brodie R. E. *Brain Res.*, v. 65, p. 443—457, 1974.
6. Stern W. C., Miller M., Forbes W. B., Morgane P. J., Resnik O. *Exp. Neurol.*, v. 49, p. 314—326, 1975.
7. Hawrylawicz E. J., Kluwe J. Q.—In: *Biogenic Amines in Development* (eds. H. Parvez, S. Parvez), p. 493—517, Elsevier North Holl. Biomed. Press, Amsterdam, 1980.
8. Kalyanasundaram S., Ramanamurthy P. S. V. *J. Neurochem.*, v. 36, p. 1580—1582, 1981.
9. Shoemaker W. J., Wurtman R. J. *J. Nutr.*, v. 103, p. 1537—1547, 1973.
10. Marichik E. S., Molina V. A., Qstinger O. A. *J. Nutr.*, v. 109, p. 1045—1050, 1979.
11. Wiggins R. C., Fuller G., Enna S. J. *Life Sci.*, v. 35, p. 2085—2094, 1984.
12. Parvez S., Imahan G., Parvez H.—In: *Biogenic Amines in Development* (eds.

H. Parvez, S. Parvez), p. 441-492, Elsevier North Holl. Biomed. Press, Amsterdam, 1980.

13. Keller E. A., Munaro N. I., Orsingher O. A. *Science*, v. 215, p. 1269-1270, 1982.
14. Niffler M., Leahy J. P., Stern W. C., Morgane P. J., Resnik O. *Exp. Neurol.*, v. 57, 142-157, 1977.
15. Smart J. L., Teitelbaum M. D., Adlard B. P. F., Dobbing J. *Pediat. Res.*, v. 19, p. 807-811, 1976.
16. Hernandez R. J.—In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers* (eds. E. Usdin, I. J. Kopin, J. P. Barbas), p. 830-832, Perg. Press, N. Y., 1979.
17. Hernandez R. J., Chagoyz G. *Develop. Brain Res.*, v. 25, p. 221-226, 1986.
18. Nelson M. F., Pison H. F., Little L. D. *Life Sci.*, v. 28, p. 231-237, 1981.
19. Spear L. P., Scalzo F. M. *Develop. Brain Res.*, v. 18, p. 113-117, 1985.
20. Hernandez R. J. *Experientia*, v. 29, p. 1487-1488, 1973.
21. Kaladhar M., Narasinga R. B. S. *J. Neurochem.*, v. 40, p. 1768-1770, 1983.
22. Hall R. D., Leahy J. P. *Physiol. Behav.*, v. 31, p. 187-195, 1983.
23. Буров Ю. В., Водерникова Н. Н. *Нейрохимия и фармакология алкоголизма*. М., Медицина, 1985.
24. Ruthven W., Druse M. J. *Neurochem.*, v. 44, p. 57-62, 1985.
25. Deterding N., Collins R. M., Hawkins R. L., Ozand P. T., Karahasan A. J. *Neurochem.*, v. 34, p. 1587-1593, 1980.
26. Deterding N., Collins R. M., Hawkins R. L., Ozand P. T., Karahasan A. J. *Neurochem.*, v. 34, p. 1788-1791, 1980.
27. Deterding N., Collins R. M., Hawkins R. L., Ozand P. T., Karahasan A. J. *Neurochem.*, v. 36, p. 2094-2096, 1981.
28. Krstak M., Ellis J., Poschlova V., Masek K. J. *Stud. Alcohol.*, v. 38, p. 1696-1704, 1977.
29. Rawat A. K. J. *Neurochem.*, v. 28, 1175-1182, 1977.
30. Deterding N., Edwards E., Ozand P., Karahasan A. J. *Neurochem.*, v. 34, p. 297-301, 1980.
31. Branchey L., Friedhoff A. J. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 273, p. 328-330, 1976.
32. Thadani P. V., Lau Ch., Slotkin T. A., Schanberg S. M. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, v. 200, p. 292-297, 1977.
33. Slotkin T. A., Schanberg S. M., Kuhn C. M. *Experientia*, v. 36, p. 1005-1007, 1980.
34. Lucchi L., Covelli V., Petkov V. V., Spanio P.-F., Trabucchi M. *Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 19, p. 567-570, 1983.
35. Nelson L. R., Taylor A. N., Lewis J. W., Branch B. J., Liebeskind J. C. *Brain Res.*, v. 372, p. 234-240, 1986.
36. Datterlo S., Steger R., Mayfield D., Bartke A. *Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 20, p. 107-113, 1984.
37. Datterlo S., Steger R., Mayfield D., Bartke A. *Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 20, p. 115-123, 1984.
38. Lau C., Bartolomei M., Slotkin T. A. *Neuropharmacology*, v. 16, p. 473-478, 1977.
39. Slotkin T. A., Whitmore W. L., Salvaggio M., Seidler F. *Life Sci.*, v. 24, p. 1223-1230, 1979.
40. Plant S. M., Graham C. W., Lelner K. Y. *Develop. Psychobiol.*, v. 5, p. 215-221, 1972.
41. Peters D. A. V. *Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 17, p. 721-725, 1982.
42. Sobrian S. K. *Develop. Psychobiol.*, v. 10, p. 41-51, 1977.
43. Moyer J. A., Herrenkohl L. R., Jacobowitz D. M. *Brain Res.*, v. 121, p. 383-373, 1977.
44. Moyer J. A., Herrenkohl L. R., Jacobowitz D. M. *Brain Res.*, v. 141, p. 173-178, 1978.

45. *Peters D. A. V. Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 21, p. 417—422, 1984.
46. *Peters D. A. V. Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 24, p. 1577—1582, 1986.
47. *Slotkin T. A., Cowdery T. S., Orband J., Pachman S., Whitmore L. J. Brain Res.*, v. 374, p. 63—74, 1986.
48. *Hedner T., Lundborg P., Engel J. Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 10, p. 647—650, 1979.
49. *Yuwiler A., Simon M., Bennett B., Plotkin S., Wallace B., Brammer G., Ulrich R. Endocrinol. experiment.*, v. 12, p. 21—31, 1978.
50. *Ulrich R., Yuwiler A., Geller E. Neuroendocrinology*, v. 19, p. 259—265, 1975.
51. *Nyakas C. Acta physiol. Acad. sci. hung.*, v. 50, p. 127—130, 1977.
52. *Nyakas C., Viltsek J., Ehdrczi E.*—In: *Catecholamine and Stress, Recent Advances* (eds. E. Usdin, R. Kvetnansky, I. J. Kopin), p. 375—380, Elsevier/North Holl., Inc., N. Y., 1980.
53. *Turner B. B., Katz J., Carroll B. J. Brain Res.*, v. 116, p. 421—430, 1979.
54. *Crim M. C., Munro H. N.*—In: *Endocrinology* (eds. De Groot et al.), v. 3, p. 1987—2000, Grune and Stratton, N. Y., 1973.
55. *Pohorecky L. A., Rost E., Weks J. M., Michalak V. Clin. Exp. Res.*, v. 4, p. 423—426, 1980.
56. *Meltes J., Brunt J. F., Van Vugt D. A., Smith A. F. Life Sci.*, v. 24, p. 1325—1336, 1979.
57. *Maller E. E., Nisteca G., Scapagnini U.*—*Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function*, Acad. Press, N. Y., 281 p., 1977.
58. *Naumenko E. V., Maslova L. N. Endocrinol. experiment*, v. 19, p. 171—178, 1985.
59. *Науменко Е. В., Дытало Н. Н. Онтогенез*, т. 10, с. 476—482, 1979.
60. *Naumenko E. V., Dygalo N. N.*—In: *Stress: The Role of Catecholamines and Other Neurotransmitters* (eds. E. Usdin, R. Kvetnansky, J. Axelrod) p. 839—847, Gordon and Breach Sci. Publ. Inc., N. Y., 1984.
61. *Дытало Н. Н., Науменко Е. В. Докл. АН СССР*, т. 271, с. 1003—1006, 1983.
62. *Naumenko E. V., Dygalo N. N.*—In: *Biogenic Amines in Development* (eds. H. Parvez, S. Parvez), p. 373—388, Elsevier/North Holl., Amsterdam, 1980.
63. *Науменко Е. В., Дытало Н. Н., Кухаренкова Н. Н. Докл. АН СССР*, т. 248, с. 1004—1006, 1979.
64. *Дытало Н. Н., Шишкина Г. Т., Миронов О. С., Бородин П. М., Науменко Е. В. Генетика*, т. 22, с. 500—506, 1986.
65. *Дытало Н. Н. Журн. общ. биол.*, т. 47, с. 455—457, 1986.
66. *Dygalo N. N., Yudin N. S., Naumenko E. V.*—In: *Fourth Sympos. on Catecholamines and Other Neurotransmitters in Stress*, Smolenice Castle, p. 26, Abstr., Czechoslovakia, 1987.
67. *Дытало Н. Н., Науменко Е. В. Генетика*, т. 20, с. 1974—1980, 1984.
68. *Маркель А. Л., Казин Э. М., Лурье С. Б., Науменко Е. В. Онтогенез*, т. 9, с. 160—165, 1978.
69. *Naumenko E. V., Markel A. L., Lurie S. B., Kazin E. M. Chronobiol. Internat.*, v. 2, p. 243—251, 1985.
70. *Маслова Л. Н., Лурье С. Б., Лукин Т. А., Решенин А. М., Науменко Е. В. Онтогенез*, т. 17, с. 56—61, 1986.
71. *Nyakas C., Ldvary G., Viltsek J., Endrocsi E. Devel. Neurosci.*, v. 4, p. 225—232, 1981.

Поступила 12. I. 1983