

УДК [616-099-02:543.272.455]-092.9-07:616.15-078:[577.175.823:577.112.387].088.6
<https://doi.org/10.31071/promedosvity2019.04.037>

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БИОГЕННЫХ АМИНОВ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФТОРИДА НАТРИЯ

Проф. И. Ю. Багмут, доц. И. Л. Колесник

Харьковская медицинская академия последипломного образования

На половозрелых крысах популяции Вистар (N = 17), массой 180–210 г, которым ежедневно внутривенно вводились водные растворы фторида натрия из расчета 20 мг/кг массы животных, длительностью субтоксического поступления малых доз — 2 мес., изучались патофизиологические механизмы фторидной интоксикации. Длительное, субтоксическое поступление фторида натрия в организм приводило к развитию клинических признаков интоксикации. По окончании эксперимента белые крысы забивались декапитацией.

Во внутренних органах (головной мозг и печень) определялись уровни биогенных моноаминов и их предшественников (адреналин, норадреналин, серотонин, тирозин, ДОФА, дофамин, триптофан). Содержание субстратов оценивалось по Y. Endo, Y. Ogura [17]. Для связывания биогенных моноаминов и их предшественников была использована карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) фирмы «Reanal».

Анализ полученных данных свидетельствовал о сходном механизме обмена биогенных моноаминов и их предшественников — увеличение содержания адреналина, норадреналина, серотонина и триптофана в головном мозге и печени крыс. Фторид натрия в субтоксической дозе повышал ($p < 0,05$) уровень серотонина и содержание триптофана в дозе $1/10 LD_{50}$ на 20, 30, 50 и 60 суток эксперимента. К реализации эффектов фторида натрия в дозе $1/10 LD_{50}$ привлекается серотонинергическая система, что подтверждается увеличением в головном мозге крыс уровня серотонина и триптофана и отражает усиление ее функционального потенциала на центральном уровне.

Действие ФН в дозе $1/10 LD_{50}$ в течение 50 суток сопровождается повышением в головном мозге и печени крыс уровня норадреналина и адреналина.

Полученные показатели динамики исследуемых субстратов в условиях фторидной интоксикации малыми дозами подтверждают наличие активации эрготропной и трофотропной функций, направленных на обеспечение структурно-метаболического гомеостаза.

Ключевые слова: фторид натрия, дофамин, адреналин, норадреналин, головной мозг, печень.

Исследования последних лет о роли и значении катехоламинов и их предшественников для дифференциации и специфической регуляции функций организма становятся все более определенными в проблеме обеспечения структурно-метаболического гомеостаза [1, 2, 3, 5]. Система катехоламинов выделяется среди других гормональных систем своим участием в развитии организмов на различных этапах их эволюции, в формировании и развитии функций всех отделов нервной системы, в регуляции всех видов обмена. Важное значение имеют изменения содержания катехоламинов в реализации физиологических и патологических процессов [6, 7, 14, 16].

Обмен катехоламинов в организме и их предшественников изменяется под влиянием различных факторов внешней среды. Проблема адаптации организма человека и животных к условиям их существования и жизнедеятельности не может быть представлена в полной мере без участия в этом биогенных моноаминов. Участие катехоламинов в адаптационных процессах организма осуществляется многообразными путями и затрагивает почти все элементарные и сложнейшие физиологические функции, не ограничиваясь медиацией нервных импульсов. Значительную роль катехоламины играют в механизмах регуляции гемодинамики и сосудистого

тонуса [8, 10, 15, 16]. Их действие осуществляется через многочисленные сосудистые рецепторы, что подтверждается угнетением адренергических рецепторов в кровеносных сосудах. Артериальные и венозные стенки кровеносных сосудов содержат различные катехоламины, непосредственно влияющие на метаболизм и тонус [9, 14]. Это положение имеет значение для понимания механизмов регуляции региональной гемодинамики как в физиологических, так и патологических условиях формирования фторидной интоксикации, где одним из ведущих факторов патогенеза является нарушение микроциркуляции регионального кровотока пародонта.

В этой связи представляет интерес изучение активности нейромедиаторов и вторичных «мессенджеров» при действии на организм фторидной интоксикации с целью обоснования особенностей механизма ее биологического действия, выявления изменений энергетического обеспечения приспособительных реакций. Оценка показателей системы биогенных аминов дает основание понять патогенез развивающихся клинических проявлений фторидной интоксикации [8, 12, 13].

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины и является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры клинической патофизиологии, топографической анатомии и оперативной хирургии ХМАПО «Патофизиологические механизмы действия радиотоксинов на организм и принципы ранней диагностики и коррекции» (номер госрегистрации 0117U000589, 2017–2021pp.).

Цель работы — изучение состояния биогенных моноаминов и их предшественников при условии хронического перорального поступления фторида натрия, модулирующего формирование фторидной интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на половозрелых белых крысах популяции Вистар, массой 180–210 г. Животные на протяжении 2 мес. подвергались ежедневному пероральному воздействию фторида натрия в дозе 200 мг/кг массы. При работе с животными придерживались требований «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и других научных целях» (Страсбург, 1986 г.), Закона

Украины № 3447-IV от 21.02.2006 г. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Длительное, субтоксическое поступление фторида натрия в организм приводило к развитию клинических признаков интоксикации. По окончании эксперимента белые крысы забивались декапитацией.

Во внутренних органах и тканях определялись уровни биогенных моноаминов и их предшественников (адреналин, норадреналин, серотонин, тирозин, ДОФА, дофамин, триптофан). Содержание субстратов оценивалось по Y. Endo, Y. Ogura [17]. Для связывания биогенных моноаминов и их предшественников была использована карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) фирмы «Reanal». Окисление катехоламинов и ДОФА производили методом G. Slabo et al. [18]. Спектрофлуориметрическое определение уровней анализируемых соединений осуществлялось на спектрофлуориметре МПР-4 фирмы «Хитачи» после колоночной хроматографии. Количественное содержание биогенных моноаминов оценивалось по калибровочным кривым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования динамики концентрации биогенных моноаминов и их предшественников при действии фторида натрия в субтоксической дозе показали увеличение содержания ДОФА, норадреналина, адреналина в головном мозге, а в печени — норадреналина и адреналина. Уровни дофамина и ДОФА были снижены, соответственно, в головном мозге и печени (табл. 1).

Влияние фторидной интоксикации малыми дозами сопровождалось повышением концентрации триптофана и серотонина как в печени, так и в головном мозге (табл. 2).

Анализ полученных данных свидетельствовал о сходном механизме обмена биогенных моноаминов и их предшественников. Во всех случаях прослеживалось увеличение содержания адреналина, норадреналина, серотонина и триптофана. Полученные показатели динамики исследуемых субстратов в условиях фторидной интоксикации подтверждают наличие активации эрготропной и трофотропной функций, направленных на обеспечение структурно-метаболического гомеостаза.

Анализ данных свидетельствует о наличии структурно-метаболических нарушений медиаторной регуляции клеточных единиц под

Таблиця 1

Влияние фторидной интоксикации в дозе 1/10 LD₅₀ на содержание в органах серотинина и триптофана (мкг/г ткани)

Группа животных, количество	Головной мозг, М ± n				Печень, М ± n			
	ДОФА	Дофамин	Норадреналин	Адреналин	ДОФА	Дофамин	Норадреналин	Адреналин
Контрольная группа (n = 8)	2,01 ± 0,12	3,44 ± 0,52	0,75 ± 0,021	0,10 ± 0,002	4,15 ± 0,23	1,75 ± 0,16	0,82 ± 0,11	0,16 ± 0,02
Фторидная интоксикация (n = 9)	2,60 ± 0,171 p < 0,05	2,54 ± 0,284 p < 0,05	1,26 ± 0,141 p < 0,05	0,27 ± 0,0021 p < 0,05	3,40 ± 0,054 p < 0,05	0,96 ± 0,204 p < 0,05	1,28 ± 0,061 p < 0,05	1,40 ± 0,003 p < 0,05

Таблиця 2

Влияние фторидной интоксикации в дозе 1/10 LD₅₀ на состояние биогенных моноаминов в подостром опыте (мкг/г ткани)

Группа животных, количество	Головной мозг, М ± n		Печень, М ± n	
	Триптофан	Серотонин	Триптофан	Серотонин
Контрольная (n = 8)	5,90 ± 0,62	2,70 ± 0,50	14,2 ± 1,50	3,15 ± 0,43
Фторидная интоксикация (n = 9)	14,8 ± 0,70T p < 0,05	5,85 ± 0,361 p < 0,05	27,90 ± 2,031 p < 0,05	8,95 ± 0,381 p < 0,05

влиянием фторидной интоксикации малыми дозами. Установленные нами нарушения обмена моноаминов и их предшественников, по всей вероятности, являются компенсаторно-приспособительной реакцией организма на действие фторида натрия в малых дозах в эксперименте на крысах.

ВЫВОДЫ

Длительное воздействие фторида натрия в малых дозах на животных сопровождалось нарушением метаболизма катехоламин — серотонинергических систем. Подтверждение нейротоксического воздействия определили по содержанию серотонина и триптофана в дозе 1/10 LD₅₀ в головном мозге и печени крыс.

Фторид натрия в субтоксической дозе повышал (p < 0,05) уровень серотонина и содержание триптофана в дозе 1/10 LD₅₀ на 20, 30, 50

и 60 сутки эксперимента. К реализации эффектов фторида натрия в дозе 1/10 LD₅₀ привлекается серотонинергическая система, что подтверждается увеличением в головном мозге крыс уровня серотонина и триптофана и отражает усиление ее функционального потенциала на центральном уровне.

Действие ФН в дозе 1/10 LD₅₀ в течение 50 суток сопровождается повышением в головном мозге и печени крыс уровня норадреналина и адреналина, что свидетельствует о гиперактивации медиаторных и гормональных звеньев симпатoadреналовой системы, напряжением защитно-приспособительных реакций организма.

В перспективе дальнейших исследований планируется комплексное исследование структурно-метаболических механизмов патогенеза биоэнергетического гомеостаза экспериментальных животных под воздействием фторида натрия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Багмут І. Ю., Жуков В. І., Наконечная О. А. Структурно-функціональний стан мембран під впливом поліетиленоксидів в експерименті. *Харківський медичний журнал. Теоретична та експериментальна медицина, електронне видання*. Харків, 2013. № 1. С. 18–24.
2. Болдырев А. А., Кяйвярайнен Е. И., Илюха В. А. Биомембранология. Петрозаводск : КарНЦ РАН, 2006. 226 с.
3. Влияние олигоэфирмоноэпоксида и олигоэфирциклокарбоната на антиоксидантную систему и процессы детоксикации в подостром опыте / Наконечная О. А., Багмут И. Ю., Стеценко С. А. и др. *Современный научный вестник*. Белгород, 2013. № 52 (191). С. 48–55.
4. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз. Винница : Нова книга, 2015. 360 с.
5. Денисов В. М., Рукавишникова С. М., Жуков В. И. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином. Харьков : Оригинал, 1999. 183 с.
6. Кейтс М. Техника липидологии. М. : Мир, 1975. 322 с.
7. Коломыйцева И. К. Механизмы химической чувствительности синаптических мембран. Киев : Наукова думка, 1986, 238 с.
8. Нарушение метаболизма при развитии нейрогенных поражений сердца и влияние на них некоторых фармакологических средств / Аничков С. В., Новикова Н. А., Исаенко В. В. и соавт. *Пат. физиология и экспериментальная терапия*. 1974. № 2. С. 50–51.
9. Новиков К. Н., Котелевцев С. В., Козлов Ю. П. Свободно-радикальные процессы в биологических системах при воздействии факторов окружающей среды. М. : РУДН, 2011. 199 с.
10. Выделение гепатоцитов крыс неферментативным методом: детоксикационная и дыхательная активность / Петренко А. Ю., Сукач А. Н., Росляков А. Д. и соавт. *Биохимия*. 1991. Т. 56, № 9. С. 1647–1651.
11. Підгострий токсикологічний вплив нової групи синтезованих олігоефірів на проксидантно-антиоксидантний гомеостаз білих щурів / Зайцева О. В., Книгавко В. Г., Багмут І. Ю. та ін. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2014. Вип. 68. С. 286–292.
12. Багмут И. Ю., Зайцева О. В., Жуков В. И., Книгавко В. Г. Подострое влияние олигоэфиров на антиокислительную активность печени у белых крыс. *Ключевые вопросы в современной науке. 2014. Материалы X международной научно-практической конференции (17–25 апреля 2014, Болгария, София)*. Болгария, София : «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2014. Т. 28. С. 80–85.
13. Северин С. Е. Механизмы действия и биологическая поль циклазной системы. Москва : Наука, 1981. 196 с.
14. Brockhuse R. M. Phospholipid sstructure of erythrocytes and hepatocytes. *Clin. Biochem*. 1974. Vol. 14. № 3. P. 157–158.
15. Coskun U., Simons K. Cellmembranes: thelipidperspective. *Structure*. 2011. Vol. 19 (11). P. 1543–1548.
16. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008. Vol. 1777 (10). P. 1249–1262.
17. Endo Y. Y., Ogura Y. A rapid and simple determination of histamine and polyaminas. *Japan J. Pharmacol*. 1975. № 25. P. 610–612.
18. Slabo G., Kovacs G. L., Telegdy G. A. Modified sreeninc method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region. *Acta Physiol Homo*. 1983. V. 61 (1–2). P. 51–57.

**ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ БІОГЕННИХ АМІНІВ ТА ЇХНІХ ПОПЕРЕДНИКІВ
ПРИ ТРИВАЛІЙ ДІЇ ФТОРИДУ НАТРІЮ У МАЛИХ ДОЗАХ**

Проф. І. Ю. Багмут, доц. І. Л. Колісник

На статевозрілих щурах популяції Вістар ($N = 17$), масою 180–210 г, яким щодня внутрішньошлунково вводилися водні розчини фториду натрію з розрахунку 20 мг/кг маси тварин, тривалістю субтоксичного надходження малих доз — 2 міс., вивчалися патофізіологічні механізми фторидної інтоксикації. Тривале, субтоксичне надходження фториду натрію в організм призводило до розвитку клінічних ознак інтоксикації. По закінченню експерименту білі щури забивалися декапітацією.

У внутрішніх органах (головний мозок і печінка) визначалися рівні біогенних моноамінів та їх попередників (адреналін, норадреналін, серотонін, тирозин, ДОФА, дофамін, триптофан). Вміст субстратів оцінювався за Y. Endo, Y. Ogura [17]. Для зв'язування біогенних моноамінів і їх попередників була використана карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) фірми «Reanal».

Аналіз отриманих даних свідчив про подібний механізм обміну біогенних моноамінів і їх попередників — збільшення вмісту адреналіну, норадреналіну, серотоніну і триптофану в головному мозку та печінці щурів. Фторид натрію в субтоксичній дозі підвищував ($p < 0,05$) рівень серотоніну і вміст триптофану в дозі 1/10 LD50 на 20, 30, 50 і 60 добу експерименту.

До реалізації ефектів фториду натрію в дозі 1/10 LD50 залучається серотонінергічна система, що підтверджується збільшенням в головному мозку щурів рівня серотоніну і триптофану та відображає посилення її функціонального потенціалу на центральному рівні.

Дія ФН в дозі 1/10 LD50 протягом 50 діб супроводжується підвищенням в головному мозку та печінці щурів рівня норадреналіну й адреналіну.

Отримані показники динаміки досліджуваних субстратів в умовах фторидної інтоксикації малими дозами підтверджують наявність активації ерготропної і трофотропної функцій, спрямованих на забезпечення структурно-метаболического гомеостазу.

Ключові слова: фторид натрію, дофамін, адреналін, норадреналін, головний мозок, печінка.