

# Серотонин и его производные в сыворотке пуповинной крови недоношенных новорожденных детей

Л.Н. Шейбак, Е.В. Каткова

## Serotonin and its derivatives in the umbilical cord blood serum of premature newborn infants

L.N. Sheibak, E.V. Katkova

Гродненский государственный медицинский университет; Гродненский областной клинический перинатальный центр, Беларусь

С помощью хроматографа определяли уровень серотонина, его предшественников (триптофана, 5-гидрокситриптофана) и метаболита (5-гидроксииндолуксусной кислоты) в сыворотке пуповинной крови у 55 новорожденных детей с разным гестационным возрастом: 18 доношенных и 37 недоношенных. У недоношенных новорожденных детей выявлено достоверное снижение содержания серотонина и его предшественников по сравнению с группой доношенных. Установлено, что уровень изученных показателей в сыворотке пуповинной крови зависит от гестационного возраста недоношенного ребенка и способа родоразрешения. Наличие дефицита массы тела к сроку гестации, вероятно, влияет на показатели серотонинового обмена у новорожденных детей в ранний неонатальный период.

*Ключевые слова:* недоношенные дети, серотонин, пуповинная кровь.

The chromatography system was used to measure the umbilical cord blood serum levels of serotonin and its precursors (tryptophan, 5-hydroxytryptophan) and metabolite (5-hydroxyindoleacetic acid) in 55 neonates at different gestational age: 18 full-term and 37 premature infants. The premature versus full-term neonates showed a significant reduction in the concentration of serotonin and its precursors. The umbilical cord blood serum level of the study indices was ascertained to be related to the gestational age of a premature baby and the mode of delivery. Underweight for gestational age is likely to affect serotonin metabolic parameters in newborn infants in early neonatology.

*Key words:* premature children, serotonin, umbilical cord blood.

Развитие и совершенствование перинатальных технологий позволило улучшить выживаемость и исходы интенсивной терапии у недоношенных новорожденных детей. Нарушения процессов адаптации, выявляемые в этой группе детей, требуют создания особых условий для их выхаживания и определения лечебной тактики.

Важным биологически активным соединением, регулирующим процесс приспособления новорожденного ребенка к изменившимся условиям окружающей среды, является серотонин. Известно его трофическое действие на развивающуюся нервную ткань [1, 2]. Серотонин оказывает влияние на пролиферацию нейроглии, дифференцировку нейронов, миелинизацию аксонов и ускоряет созревание нервной системы. С его участием в раннем неонатальном периоде происходит запуск дендритного ветвления, образование новых межнейронных связей, на базе

которых в дальнейшем будут формироваться новые функциональные системы [3]. Известно, что серотонинергическая система мозга участвует в регуляции общего уровня активности ЦНС, циркадианных ритмов, общей двигательной активности, разных форм поведения, процессов памяти и обучения. Кроме того, серотонин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, усиливает перистальтику кишечника, дает сосудосуживающий эффект, способствует агрегации тромбоцитов, нормализации микроциркуляции, оказывает легкое бронхоспастическое действие [1]. Очевидно, что исходный уровень этого соединения может оказывать определяющее влияние на формирование ранней неонатальной адаптации.

Целью работы явилось определение и анализ уровня серотонина, его предшественников и метаболитов в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей в зависимости от их гестационного возраста.

© Л.Н. Шейбак, Е.В. Каткова, 2010

*Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 4:27–30*

Адрес для корреспонденции: Шейбак Лидия Николаевна — д.м.н., доц. каф. педиатрии №2 Гродненского государственного медицинского университета 230015 Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80

Каткова Елена Владимировна — врач-неонатолог Гродненского областного клинического перинатального центра

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 55 новорожденных детей, в том числе 18 доношенных и 37 недоношенных. Среди недоношенных в срок гестации 35–36 нед роди-

лись 11 (29,7%\*) детей, 32–34 нед — 19 (51,4%), менее 31 нед — 7 (18,9%) детей. Средняя масса тела недоношенных новорожденных детей  $1936 \pm 124,3$  г, длина тела —  $43,8 \pm 0,8$  см. В группе недоношенных, родившихся в срок гестации 35–36 нед, средняя масса тела составила  $2376 \pm 263$  г, в срок гестации 32–34 нед. —  $1965 \pm 72$  г, менее 31 нед —  $1293 \pm 99$  г.

Контрольную группу составили 18 доношенных новорожденных детей с массой тела  $3440 \pm 92,2$  г, длиной тела  $52,6 \pm 0,45$  см. При доношенной беременности родоразрешение производилось исключительно через естественные родовые пути. В данной группе детей ранний неонатальный период протекал без особенностей.

Родоразрешение при преждевременных родах осуществляли путем кесарева сечения у 22 (40%) женщин. Дыхательную недостаточность имели все недоношенные дети, причем у 17 (45,9%) из них проводилась искусственная вентиляция легких. У 31 (83,8%) недоношенного ребенка отмечался синдром дыхательных расстройств первого типа (рассеянные ателектазы лёгких, болезнь гиалиновых мембран) и у 6 (16,2%) была выявлена врожденная пневмония. Задержка внутриутробного развития сочеталась с недоношенностью у 9 детей. Изменения при нейросонографии в виде признаков перивентрикулярных кровоизлияний выявлены у 4 недоношенных детей, вентрикулодилатация — у 6 детей.

Определение биогенных аминов и родственных соединений проводили ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с детектированием по природной флуоресценции с помощью хроматографической системы Agilent 1100. Колонка  $3 \times 250$  мм Serapon SGX C18, 8 мкм («Элсико», Россия) термостатировалась при  $27^\circ\text{C}$ . Подвижная фаза:  $0,1 \text{ M } \text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $0,017 \text{ M } \text{CH}_3\text{COOH}$ , pH 3,65;  $180 \text{ мг/л}$  гептилсульфоната натрия,  $180 \text{ мг/л}$  октилсульфоната натрия,  $50 \text{ мг/л}$  ЭДТА, 10% (об.) метанола. Скорость потока  $0,5 \text{ мл/мин}$ . Детектирование: длина волны возбуждения  $280 \text{ нм}$ , излучения —  $320$  и  $340 \text{ нм}$ . Идентификация веществ в пробах проводилась по совпадению времен удерживания, а также спектров флуоресценции на вершине пика при длине волны возбуждения  $280 \text{ нм}$  с временами удерживания и спектрами флуоресценции соответствующих стандартов. Калибровку системы проводили с использованием смесей стандартов, содержащих по  $40$ ,  $200 \text{ нмоль}$  и  $1 \text{ мкмоль}$  каждого из определяемых веществ. Данные смеси обрабатывались средой для депротенинизации так же, как пробы плазмы крови. Прием и обработка данных осуществлялась с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Обработка данных была реализована с помощью программы Statistica 7.0.

\* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей <100.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходным продуктом для образования серотонина является незаменимая аминокислота триптофан. В результате ее гидроксирования, под воздействием фермента триптофангидроксилазы, образуется непосредственный предшественник серотонина — 5-гидрокситриптофан. Данный этап является основным звеном биосинтеза серотонина. В результате деградации серотонина образуется 5-гидроксииндолуксусная кислота. По данному метаболическому пути расщепляется не более 1% триптофана [1].

Нами обнаружено снижение содержания серотонина и его предшественников в сыворотке пуповинной крови недоношенных новорожденных детей (табл. 1). Возможно, снижение содержания триптофана в сыворотке пуповинной крови у детей, родившихся раньше срока, определяет последующую недостаточность образования серотонина.

Выявлена определенная волнообразность этапов образования серотонина из триптофана у недоношенных детей. Так, процесс образования серотонина из его предшественника 5-гидрокситриптофана, у недоношенных происходит медленнее, о чем свидетельствует повышение отношения 5-гидрокситриптофан/серотонин ( $0,54 \pm 0,05$ ). У доношенных детей этот показатель значительно меньше ( $0,18 \pm 0,02$ ;  $p < 0,01$ ). Вероятно, у недоношенных новорожденных имеет место снижение активности фермента, катализирующего данный процесс. Напротив, деградация серотонина и образование 5-гидроксииндолуксусной кислоты у недоношенных детей происходят активнее: отношение серотонин/5-гидроксииндолуксусная кислота у детей, родившихся преждевременно, достоверно меньше, чем у доношенных ( $0,89 \pm 0,09$  и  $1,56 \pm 0,16$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Такие особенности метаболизма серотонина по всей видимости вносят вклад в формирование неврологического статуса недоношенных новорожденных детей. Серотонин — нейромедиатор, регулирующий уровень активности ЦНС путем влияния на мотонейроны [4]. Снижение спонтанной двигательной активности, мышечного тонуса и рефлексов в раннем неонатальном периоде характерно для недоношенного ребенка. Анализ метаболических показателей с учетом клинической картины свидетельствовал, что наибольшее снижение содержания серотонина в сыворотке пуповинной крови наблюдалось у недоношенных детей с вентрикулодилатацией ( $22,1 \pm 7,1 \text{ нмоль/л}$ ) и церебральной ишемией ( $57,9 \pm 18,9 \text{ нмоль/л}$ ). У детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями также отмечалось снижение содержания серотонина в сыворотке пуповинной крови ( $101,2 \pm 47,8 \text{ нмоль/л}$ ). Одновременно в этих группах детей были выявлены более низкие показатели содержания триптофана и 5-гидрокситриптофана. Таким образом, можно предположить, что дефицит серото-

**Таблица 1. Содержание серотонина, его предшественников и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в сыворотке крови (в нмоль/мл) новорожденных детей**

Показатель	Недоношенные (n=37)	Доношенные (n=18)
Триптофан	55,05±6,4*	82,9±4,34
5-гидроксириптофан	19,22±2,22*	30,9±3,3
Серотонин	84,2±21,1*	215,6±25,1
5-гидроксииндолуксусная кислота	174,63±14,6	149,5±13,7

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* — достоверное различие ( $p < 0,001$ ) при сравнении с группой доношенных новорожденных.

нина в сыворотке крови преждевременно рожденных детей может негативно сказываться на созревании ЦНС и определять высокую вероятность развития в дальнейшем энцефалопатии [5, 6]. В экспериментальных работах доказано отрицательное влияние дефицита серотонина на нервную ткань в критические периоды развития ЦНС, подчеркивается высокий риск нарушения адаптации со стороны нервной системы у недоношенных детей и формирование отклонений неврологического статуса в последующие возрастные периоды [2, 7].

Содержание продукта деградации серотонина — 5-гидроксииндолуксусной кислоты — в сыворотке пуповинной крови недоношенных детей было несколько более высоким, но достоверно не различалось в обеих группах новорожденных детей. Это может косвенно свидетельствовать о достаточной активности моноаминоксидаз, участвующих в процессе утилизации серотонина. Одновременно тенденция к более высоким показателям конечного метаболита серотонина в сыворотке крови может означать функциональную незрелость мочевыделительной системы у недоношенных новорожденных.

Нами проведен анализ показателей обмена серотонина у недоношенных детей в зависимости от срока гестации. По мере снижения гестационного возраста отмечено уменьшение содержания серотонина в сыворотке пуповинной крови (табл. 2). Наиболее низкие значения серотонина ( $42,0 \pm 11,9$  нмоль/л) получены у недоношенных новорожденных с гестационным сроком менее 31 нед. В этой же группе детей выявлен самый низкий уровень триптофана — предшественника серотонина. Поскольку триптофан относится

к незаменимым аминокислотам, потребности в нем покрываются исключительно вследствие транспорта из организма матери [6]. У более зрелых новорожденных детей — 32—34 и 35—36 нед гестации уровень серотонина в сыворотке пуповинной крови был выше.

Обнаружено значительное увеличение продукта деградации серотонина — 5-гидроксииндолуксусной кислоты у недоношенных детей со сроком гестации менее 31 нед ( $212,1 \pm 23,7$  нмоль/л). В группах детей 35—36 и 32—34 нед гестации эти показатели существенно не различались ( $162,8 \pm 33,1$  и  $167,0 \pm 35,0$  нмоль/л соответственно). Повышение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты в сыворотке пуповинной крови в группе наиболее незрелых недоношенных детей подтверждает предположение о возможном нарушении процессов экскреции.

По результатам клинического обследования, дети с более низким гестационным возрастом чаще имели выраженные признаки синдрома угнетения ЦНС, вентрикулодилатацию, внутрижелудочковые кровоизлияния. В группе недоношенных новорожденных детей с тяжелыми клиническими проявлениями синдрома угнетения ЦНС ( $n=10$ ) уровень серотонина в сыворотке пуповинной крови был снижен ( $89,6 \pm 25$  нмоль/л).

При сочетании недоношенности с задержкой внутриутробного развития нами выявлено снижение содержания серотонина в сыворотке пуповинной крови при существенно не различающихся показателях триптофана. Так, содержание серотонина в данной группе составило  $52,6 \pm 27,6$  нмоль/л, что было несколько меньше, чем у недоношенных детей, соответствующих сроку гестации по антро-

**Таблица 2. Содержание серотонина, его предшественников и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в сыворотке пуповинной крови (в нмоль/мл) недоношенных новорожденных с разным сроком гестации**

Показатель	Срок гестации		
	35—36 нед (n=11)	32—34 нед (n=19)	менее 31 нед (n=7)
Триптофан	54,0±6,6*	59,5±8,7	44,6±11,2*
5-гидроксириптофан	27,0±13,2*	18,1±3,1*	3,6±0,8*
Серотонин	131,7±47,1*	71,6±15,6*	42,0±11,9*
5-гидроксииндолуксусная кислота	162,8±33,1	167,0±35,0	212,1±23,7*

померическим показателям ( $95,7 \pm 24,9$  нмоль/л). Концентрация триптофана в сыворотке пуповинной крови в обеих группах существенно не различалась ( $50,7 \pm 8,0$  и  $55,4 \pm 7,1$  нмоль/мл соответственно). Можно предположить, что у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития имеет место более низкая активность ферментов, контролирующих превращение триптофана в серотонин. Именно с этим может быть связана неврологическая дисфункция, наблюдаемая в раннем неонатальном периоде. Одновременно обнаружено некоторое увеличение содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты в сыворотке пуповинной крови в группе недоношенных детей с дефицитом массы тела для срока гестации по сравнению с соответствующими по антропометрическим показателям недоношенными детьми ( $196,2 \pm 17,3$  и  $158,3 \pm 27,9$  нмоль/л соответственно). Можно предположить, что при преждевременном рождении ребенка с задержкой внутриутробного развития имеет место более высокая активность метаболизма серотонина, что является отражением реакции на стресс.

Содержание серотонина в сыворотке пуповинной крови у недоношенных новорожденных детей, рожденных путем кесарева сечения, отличалось от показателей у недоношенных детей, рожденных естественным путем. Нами получены значительно более высокие показатели серотонина у недоношенных детей, рожденных оперативно ( $102,2 \pm 16,4$  против  $55,9 \pm 14,4$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). По данным литературы, серотонинергическая система участвует в обеспечении интранатальной гомеостаза плода во время родов при родоразрешении

через естественные родовые пути [7, 8]. Учитывая, что при рождении доношенного новорожденного ребенка содержание серотонина в сыворотке пуповинной крови достаточно высокое, следует считать оперативное родоразрешение при преждевременных родах более щадящим по обеспеченности серотонином в ранний неонатальный период.

У недоношенных новорожденных детей с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования, проявляющимися врожденной пневмонией, отмечалось некоторое снижение содержания серотонина по сравнению с группой детей, не имеющих данных клинических проявлений ( $66,3 \pm 25,0$  и  $87,8 \pm 21,0$  нмоль/л соответственно). Причем содержание триптофана в сыворотке пуповинной крови в обеих группах детей практически не различалось ( $51,5 \pm 6,4$  и  $55,7 \pm 6,4$  нмоль/мл соответственно).

Таким образом, проведенные нами исследования дают основание утверждать, что в сыворотке пуповинной крови недоношенных новорожденных детей достоверно снижено содержание серотонина и его предшественников по сравнению с группой доношенных новорожденных. Уровень серотонина, его предшественников и метаболитов зависит от гестационного возраста недоношенного ребенка, способа родоразрешения, а также, вероятно, от наличия дефицита массы тела к сроку гестации. Дисбаланс серотонинергической системы может оказывать неблагоприятное влияние на рост и развитие нервной системы недоношенного новорожденного ребенка и свидетельствовать о более низких компенсаторных возможностях детей, рожденных преждевременно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бузников Г.А. Нейротрансмиттеры в онтогенезе. М.: Наука, 1987. 162 с.
2. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. Том 1. 607 с.
3. Маслова М.В., Граф А.В. Влияние острой прогестационной гипоксии на баланс биогенных аминов в головном мозге у потомства белых крыс и их пептидная коррекция // Бюлл. exper. биол. 1997. № 8. С. 142—144.
4. Kinney H.C., Belliveau R.A., Trachtenberg F.L. The development of the medullary serotonergic system in early human life // Auton. Neurosci. 2007. Vol. 132, № 1—2. P. 81—102.
5. Abumaree M.H., Stone P.R., Chamley L.W. The effects of apoptotic, deported human placental trophoblast on macrophages: possible consequences for pregnancy // J. Reprod. Immunol. 2006. Vol. 72, № 1—2. P. 33—45.
6. Anderson G.M., Czarkowski K., Ravski N. Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability and effect of in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors // Pediatric Research. 2004. Vol. 56. P. 418—422.
7. Мухеева И.Г., Покреп Е.Н. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС // Педиатрия. 2008. № 1. С. 40—44.
8. Schulpis K.H., Vlachos G.D., Karikas G.A. The effect of the mode of delivery on maternal-neonatal interleukin-6, biogenic amine and their precursor amino acid concentrations // Clin. Chem. Lab. Med. 2008. Vol. 46, № 11. P. 1624—1630.

Поступила 30.08.09