

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО СТРЕССА НА ОБМЕН БИОГЕННЫХ АМИНОВ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.А. Тюзиков¹, А.П. Иванов², И.В. Чернышев³

¹*Медицинский центр диагностики и профилактики (г. Ярославль)*

²*ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития
России (г. Ярославль)*

³*ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России (г. Москва)*

В эксперименте на 100 крысах, подвергшихся нефрэктомии (лабораторная модель острого операционного стресса), изучена динамика биогенных аминов в крови. На протяжении 30 дней наблюдения выявлены выраженные нарушения системного кровообращения, связанные с преобладанием эффектов суживающих аминов над сосудорасширяющими в условиях прогрессирующего ухудшения микроциркуляторного русла. Сделан вывод о негативном влиянии операционного стресса на обмен биогенных аминов, что следует учитывать в практической медицине.

Ключевые слова: стресс, биогенные амины, эксперимент.

Тюзиков Игорь Адамович — кандидат медицинских наук, уролог-андролог высшей категории Медицинского центра диагностики и профилактики (г. Ярославль), профессор Российской академии естествознания (РАЕ), рабочий телефон: 8 (4852) 58-88-28, e-mail: phoenix-67@list.ru

Иванов Александр Павлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», контактный телефон: 8 (4852) 58-88-28

Чернышев Игорь Владиславович — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГУ «НИИ урологии» (г. Москва), контактный телефон: 8 (4852) 58-88-28

Введение. Изучение динамики обмена биогенных аминов в условиях стресса у человека по определенным причинам затруднена и ограничивается только исследованием изучаемых параметров в крови как интегральном показателе гомеостаза организма человека или экспериментах на лабораторных животных [1, 3, 4, 6]. Вместе с тем известно, что стресс оказывает существенное и не всегда позитивное влияние на деятельность всех органов и систем [2, 5, 6]. Изучение влияния острого операционного стресса и его последствий на системный кровоток является важной теоретической предпосылкой для клинической медицины и хирургии.

Цель исследования. Изучить влияние острого операционного стресса (нефрэктомии) на системный обмен биогенных аминов в эксперименте на лабораторных животных.

Материалы и методы. Исследования были выполнены на 100 белых беспородных крысах-самцах весом 180–200 г, колебания веса животных одной группы были в пределах 10–20 г. Поскольку клиницист имеет дело с весьма неоднородной популяцией людей, то большой интерес представляют беспородные животные, имеющие более широкую норму реакции, чем линейные. Это позволяет с большой точностью экстраполировать результаты эксперимента на человеческий коллектив.

С лабораторными животными работали в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985). Все животные находились в одинаковых условиях обитания (древесная подстилка из опилок и стружки, температура помещения 22–24 °С, 12-часовой режим смены освещения) и кормления (стандартный брикетированный корм). В качестве экспериментальной модели острого операционного стресса использовали нефрэктомию.

Опытные животные были разделены на две группы: одной группе белых крыс была полностью удалена левая почка без надпочечника в условиях стерильности под нембуталовым наркозом по стандартной методике нефрэктомии (40 мг/кг внутривентриально) (70 животных). Вторая группа животных явилась контрольной (30 животных).

В сравниваемых группах животных определение уровней адреналина, норадреналина, дофамина, 11-ОКС, гистамина и серотонина производили в крови до начала эксперимента и на 7-е, 16-е и 30-е сутки после операции. Совместное определение показателей гистамина и серотонина в крови проводилось методом, основанным на измерении флуоресценции продуктов конденсации гистамина с ортофталевым альдегидом, а серотонина — с нингидрином по методике Л. Я. Прошиной (мкг/мл). Для приготовления стандартных проб использовали гистамин дигидрохлорид фирмы «Fluka» (Швейцария) и серотонин-креатинин сульфат фирмы «Reanal» (Венгрия).

Уровень адреналина, норадреналина, дофамина определялся дифференциально-флуориметрическим методом В. О. Осинской. Расчет проводился по калибровочным графикам. Определение 11-оксикортикостероидов проводилось по методике Ю. А. Панкова и И. Я. Усватовой. Для определения концентрации 11-ОКС (в мкг/мл) использовалась стандартная проба, которая обрабатывалась, как и опытная.

Анализ данных исследования проводился на основании набора статистических стандартных программ EXCELL, XP SP2 и Statistica for Window v.6.0. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью коэффициентов корреляции (r-критерий Пирсона и r_s -критерий Спирмена). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследований. Проведенное экспериментальное моделирование острого стресса у самцов крыс выявило выраженные нарушения обмена биогенных аминов в крови испытуемых животных (см. табл.).

Содержание биогенных аминов в крови у белых крыс после воздействия острого стресса

Группа	Исходные показатели	7-й день после воздействия стресса	16-й день после воздействия стресса	30-й день после воздействия стресса
Адреналин (мкг/мл)				
Контроль	0,072 ± 0,006	0,072 ± 0,005*	0,069 ± 0,003*	0,071 ± 0,011
Стресс		0,111 ± 0,009*/**	0,036 ± 0,003*/**	0,072 ± 0,007
Норадреналин (мкг/мл)				
Контроль	0,128 ± 0,009	0,126 ± 0,011	0,127 ± 0,012	0,128 ± 0,007
Стресс		0,106 ± 0,014**	0,159 ± 0,015**	0,194 ± 0,016*/**
Дофамин (мкг/мл)				
Контроль	0,114 ± 0,008	0,112 ± 0,006*	0,115 ± 0,009*	0,112 ± 0,009
Стресс		0,084 ± 0,009*	0,025 ± 0,005*/**	0,055 ± 0,004*/**
Гистамин (мкг/мл)				
Контроль	0,077 ± 0,006	0,077 ± 0,002	0,075 ± 0,006*	0,076 ± 0,007
Стресс		0,134 ± 0,009*/**	0,097 ± 0,007*/**	0,122 ± 0,006*/**
Серотонин (мкг/мл)				
Контроль	0,102 ± 0,008	0,104 ± 0,006*	0,102 ± 0,015*	0,103 ± 0,012
Стресс		0,165 ± 0,009*	0,182 ± 0,008*	0,142 ± 0,012*

Примечание: * — достоверная разница ($p < 0,05$) между опытными и интактными животными; ** — достоверная разница ($p < 0,05$) между опытными и интактными животными

Как следует из табл. 1, в динамике обмена биогенных аминов наблюдались достоверные тенденции, связанные с превалированием в системном кровотоке сосудосуживающих аминов (адреналин, норадреналин) при дефиците сосудорасширяющих аминов (дофамин). Этот процесс происходил в условиях прогрессивного ухудшения микроциркуляции, о чем свидетельствовали неуклонно повышавшиеся концентрации гистамина и серотонина в крови у стрессированных животных ($p < 0,05$). Так, уровень адреналина в крови у испытуемых животных на 7-й день после воздействия острого стресса достоверно повышался на 52 % по отношению к интактным крысам ($p < 0,05$). К 16-му дню эксперимента в опытной группе животных имело место падение содержания адреналина в крови на 50 % по отношению к интактным крысам и на 68 % по отношению к 7-му дню. К окончанию эксперимента в группе стрессированных животных уровень адреналина нормализовался ($p = 0,1$).

Непосредственно после воздействия острого стресса концентрация норадреналина в крови снижалась на 18 % ($p > 0,05$) по отношению к интактным крысам. К 16-му дню эксперимента его концентрация возросла на 25 % по отношению к интактным крысам и на 49 % по отношению к 7-му дню ($p < 0,05$). К окончанию эксперимента в группе стрессированных животных уровень норадреналина в крови был достоверно повышен в отношении контроля (на 52 %) ($p < 0,05$).

На 7-й день после воздействия острого стресса в крови стрессированных животных имело место достоверное снижение содержания дофамина на 26 % ($p < 0,05$) по отношению к группе контроля. К 16-му дню эксперимента в группе стрессированных животных продолжалось дальнейшее падение содержания дофамина (на 78 % по отношению

к интактным крысам и на 70 % по отношению к 7-му послеоперационному дню) ($p < 0,05$). К окончанию эксперимента в группе стрессированных животных концентрация дофамина в крови была достоверно ниже в отношении контроля (на 52 %) ($p < 0,05$).

В течение всего периода наблюдения за стрессированными животными уровень гистамина в крови оставался достоверно более высоким (на 26–74 %) в сравнении с группой контроля и к 30-му дню эксперимента не нормализовался ($p < 0,05$).

На 7-й день эксперимента у стрессированных крыс уровень серотонина крови достоверно повысился на 63 %, на 16-й день — на 79 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$). На 30-й день эксперимента уровень серотонина оставался повышенным на 40 % по отношению к исходным показателям и показателям в контрольной группе ($p < 0,05$). В ходе экспериментального операционного стресса отмечались существенные признаки активации симпатoadреналовой системы стрессированных животных, проявлявшиеся существенным и достоверным повышением в крови уровня 11-оксикетостероидов (11-ОКС). На 7-й день после острого стресса в крови концентрация 11-ОКС достоверно повышалась на 82 % по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$). К 16-му дню опыта концентрация 11-ОКС в крови продолжала нарастать (до + 89 %, $p < 0,05$), так и не нормализовавшись к окончанию эксперимента (+ 32 % при $p < 0,05$ по отношению к интактному контролю). Такую повышенную функциональную активность коры надпочечников, с одной стороны, можно рассматривать как ответную реакцию симпатoadреналовой системы на воздействие стресса, а с другой стороны, как фактор потенцирования негативного влияния избытка катехоламинов (в частности, норадреналина) на сосудистую стенку и системную гемодинамику.

Обсуждение результатов. На протяжении всего эксперимента у исследуемых животных стабильно высокими (по сравнению с группой контроля) оставались уровни серотонина, гистамина, 11-ОКС, а с 16-го по 30-й дни эксперимента — еще и норадреналина. Эти биогенные амины являются мощнейшими вазоконстрикторами. При этом уровень дофамина характеризовался стабильно низкими показателями, не пришедшими в норму даже к концу эксперимента. Это свидетельствовало о дефиците вазодилатирующих факторов в системном и органном кровотоке.

Следовательно, на протяжении всего времени наблюдения у животных в условиях острого стресса наблюдались высокие уровни биогенных аминов, участвующих в реализации стресс-компенсаторных и патологических сосудистых реакций спастического характера (активация симпатoadреналовой системы). Одновременно в крови достоверно нарастали концентрации серотонина и гистамина, что ассоциировалось с глубокими нарушениями органной микроциркуляции, патофизиологическими маркерами которой являются указанные биологически активные вещества. Таким образом, можно утверждать, что выявленные в эксперименте на лабораторных животных нарушения обмена биогенных аминов вследствие острого стресса запускают целый каскад патофизиологических реакций, оказывающих негативное влияние на сосудистые реакции, способствуя симпатической гиперактивности, системному сосудистому спазму, дефициту кровотока и нарушению микроциркуляции в органах и системах. Следует предположить, что при запредельных значениях острого стрессового воздействия или при воздействии стресса меньшей выраженности, но более длительного по времени воздействия (например, при хроническом стрессе), следует ожидать более глубоких и стойких нарушений системного кровотока и метаболизма, что в конечном итоге будет способствовать развитию стойких патологических процессов в органах и системах.

Выводы. После воздействия острого стресса в крови у экспериментальных животных имелся выраженный медиаторный дисбаланс: избыток сосудосуживающих аминов при

дефиците сосудорасширяющих аминов предопределял глубокие нарушения емкости системного кровотока (преобладание вазоконстрикции над вазодилатацией), что вело к тяжелым нарушениям микроциркуляции. Полученные экспериментальные данные могут объяснять формирование патологических процессов, ассоциированных со стрессом как в связи с предпринимаемыми хирургическими вмешательствами, так и в связи с существенной ролью острого и хронического стресса в патогенезе многих соматических и психосоматических заболеваний человека, что является чрезвычайно актуальной проблемой лечебной и профилактической медицины современности.

Список литературы

1. Choi S. W. Intrinsic bioenergetic properties and stress sensitivity of dopaminergic synaptosomes / S. W. Choi [et al.] // J. Neurosci. — 2011, Mar 23. — N 31 (12). — P. 4524–4534.
2. Cox B. M. Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat / B. M. Cox [et al.] // Behav. Brain Res. — 2011, Jun 20. — N 220 (1). — P. 106–111.
3. Goel N. Androgenic influence on serotonergic activation of the HPA stress axis / N. Goel [et al.] // Endocrinology. — 2011, May. — N 152 (5). — P. 2001–2010.
4. Kang Y. Psychological stress-induced changes in salivary alpha-amylase and adrenergic activity / Y. Kang // Nurs. Health Sci. — 2010, Dec. — N 12 (4). — P. 477–484.
5. Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity : negative feedback loop of stress response / B. Mravec // Endocr. Regul. — 2011, Jan. — N 45 (1). — P. 37–41.
6. Tekes K. Effect of perinatal stress on the biogenic amine neurotransmitter level of the adult rat's brain / K. Tekes [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci. — 2011, Apr. — N 29 (2). — P. 171–175.

INFLUENCE OF SHARP OPERATIONAL STRESS ON BIOGENIC AMINES' EXCHANGE AT RATS IN EXPERIMENT

I.A. Tyuzikov¹, A.P. Ivanov², I.V. Chernyshev³

¹*Medical Centre of diagnostics and preventive maintenance (Yaroslavl c.)*

²*SEI HPE «Yaroslavl State Medical Academy Minhealthsocdevelopment» (Yaroslavl c.)*

³*FSE Institute of Urology of Ministry of Public Health Services and Social Development of Russian Federation (Moscow c.)*

The dynamics of biogenic amines in blood is investigated in experiment on 100 rats, undergone nephrectomy (the laboratory model of sharp operational stress). During 30 days of supervision the frank abnormality of systemic blood circulation, connected with prevalence of effects of vasoconstrictor amines above vasodepressor amines in conditions of progressing deterioration of blood microcirculation channel, are revealed. The conclusion about negative influence of operational stress on exchange of biogenic amines is made, that should be to take into consideration in practical medicine.

Keywords: stress, biogenic amines, experiment.

About authors:

Tyuzikov Igor Adamovich — candidate of medical sciences, urologist-andrologist of the highest category of Medical center of diagnostics and preventive maintenance (Yaroslavl), professor of the Russian academy of natural sciences (RANS), office phone: 8(4852) 58-88-28, e-mail: phoenix-67@list.ru

Ivanov Alexander Pavlovich — candidate of medical sciences, assistant professor of urology with nephrology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8(4852) 58-88-28

Chernyshev Igor Vladislavovich — doctor of medical sciences, deputy director on scientific work at FSE «Institute of Urology» (Moscow), contact phone: 8(4852) 58-88

List of the Literature:

1. Choi S. W. Intrinsic bioenergetic properties and stress sensitivity of dopaminergic synaptosomes / S. W. Choi [et al.] // J. Neurosci. — 2011, Mar 23. — N 31 (12). — P. 4524–4534.
2. Cox B. M. Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat / B. M. Cox [et al.] // Behav. Brain Res. — 2011, Jun 20. — N 220 (1). — P. 106–111.
3. Goel N. Androgenic influence on serotonergic activation of the HPA stress axis / N. Goel [et al.] // Endocrinology. — 2011, May. — N 152 (5). — P. 2001–2010.
4. Kang Y. Psychological stress-induced changes in salivary alpha-amylase and adrenergic activity / Y. Kang // Nurs. Health Sci. — 2010, Dec. — N 12 (4). — P. 477–484.
5. Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity : negative feedback loop of stress response / B. Mravec // Endocr. Regul. — 2011, Jan. — N 45 (1). — P. 37–41.
6. Tekes K. Effect of perinatal stress on the biogenic amine neurotransmitter level of the adult rat's brain / K. Tekes [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci. — 2011, Apr. — N 29 (2). — P. 171–175.