

УДК 616.12-005.4:616.24-003.6-057-074-092:612.49

В.М. Братусь

Харківський національний медичний університет

АКТИВНІСТЬ СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ У ДИНАМІЦІ ПРОГРЕСУВАННЯ СИЛІКОЗУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Вивчено стан серотонінергічної системи у хворих на силікоз у поєднанні з ішемічною хворобою серця шляхом визначення у крові вмісту триптофану, серотоніну та мелатоніну, в сечі – метаболіту серотоніну – 5-оксиіндолоцтової кислоти, кінцевого продукту кінуренінового шляху обміну триптофану – N-метилнікотинаміду. Встановлено, що у хворих на силікоз з різною стадією клінічного перебігу при поєднанні з ішемічною хворобою серця знижується серотонінергічна активність на тлі підвищення кінуренінового шляху обміну триптофану. У хворих на силікоз без ішемічної хвороби серця, навпаки, підвищується серотонінергічна активність на тлі гальмування кінуренінового шляху обміну триптофану. Корекція показників серотонінового та кінуренінового шляхів обміну триптофану є патогенетично обґрунтованим і необхідним компонентом терапії силікозу при наявності та відсутності ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: силікоз, ішемічна хвороба серця, серотонін, триптофан, мелатонін, 5-оксиіндолоцтова кислота, N-метилнікотинамід.

Актуальною проблемою внутрішньої медицини та пульмонології є коморбідна патологія, зокрема поєднання хронічних респіраторних захворювань з ішемічною хворобою серця (ІХС). Особливості дії на організм оксиду кремнію та патогенез ІХС окремо вивчені достатньо. При дослідженні їх поєданого впливу слід враховувати можливість складних зв'язків між силікотичним запаленням і порушенням серцево-судинної системи з точки зору взаємного посилення або модуляції, впливу на системи нейрогуморальної регуляції [1, 2]. Доведено роль екзо- та ендогенних факторів ризику в розвитку силікозу та ІХС, у тому числі й техногенного характеру, встановлено загальну поширеність цих захворювань у різних регіонах України [3, 4]. Зростання частоти хронічних хвороб та їхнє поєднання викликають певні труднощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування.

Відсутність полісистемного підходу в розкритті патогенезу силікозу з ІХС, а саме: різних ланок забезпечення гомеостазу та внут-

рішньоклітинного метаболізму в кореляції з клінічними проявами, свідчить про необхідність вивчення й уточнення багатьох аспектів даної проблеми. Важлива роль у нейрогуморальній підтримці гомеостазу та формуванні адаптаційних процесів належить серотонінергічній системі, порушення якої особливо спостерігається на тлі депресивних і тривожних розладів при захворюваннях нервової й серцево-судинної систем [5, 6]. Участь метаболітів обміну серотоніну та його попередника триптофану в патогенезі силікозу з ІХС потребує додаткової оцінки.

Метою дослідження було вивчення активності серотонінергічної системи у хворих на силікоз з різною стадією клінічного перебігу при наявності ІХС за вмістом у крові триптофану, серотоніну та мелатоніну, в сечі – метаболіту серотоніну – 5-оксиіндолоцтової кислоти, кінцевого продукту кінуренінового шляху обміну триптофану – N-метилнікотинаміду.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на групах хворих з підтвердженим

© В.М. Братусь, 2014

діагнозом силікоз, які проходили обстеження і лікування в клініці НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. Основну групу становили 64 хворі на силікоз з ІХС, яку розподілили на підгрупи залежно від стадії клінічного перебігу силікозу: 42 пацієнти з силікозом І стадії, 22 пацієнти з силікозом ІІ стадії. Групу порівняння становили 77 хворих на силікоз у відсутності ІХС, яку теж розподілили на підгрупи: 56 пацієнтів з І стадією, 21 пацієнт з ІІ стадією. Групу контролю становили 30 практично здорових осіб, які не мали контакту з промисловими факторами виробництва, достовірно не відрізнялися за статтю та віком від пацієнтів. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації з прав людини (1975) з доповненнями Конвенції Ради Європи «Про права людини у біомедицині» (1996), законів України, вимог і норм ІСН GCP (2008), положень GLP (2002).

Вміст триптофану у плазмі крові визначали методом рідинної хроматографії на автоматичному амінокислотному аналізаторі ААА Т-339 (Чехія) у режимі гідролізатів [7]. Рівень серотоніну, мелатоніну в сироватці крові оцінювали імуноферментним методом за допомогою діагностичних тест-систем «Serotonin ELISA», «Melatonin ELISA» (Німеччина) та аналізатора імуноферментного Stat Fax 303 Plus. Вміст у сечі 5-оксиіндолоцтової кислоти (5-ОІОК) визначали колориметричним методом за реакцією з α -нітрозоз- β -нафтолом [8], вміст N-метилнікотинаміду (N-MНА) – флуоресцентним методом [9]. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність розподілу отриманих вибірок закону нормального розподілу. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками – середнім значенням досліджуваного показника (M) та середнім квадратичним відхиленням (s); у разі відсутності нормального розподілу – непараметричними – медіаною вибірки (Me) та інтерквартильним розмахом. Для порівняння незалежних вибірок застосовували критерій Манна–Уїтні. За критичний рівень значущо-

сті при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Виявлено незначне статистично значуще порівняно з контролем зниження ($p = 0,008$) вмісту триптофану в плазмі крові хворих на силікоз І стадії з ІХС (основна група) на тлі збільшення ($p < 0,001$) у хворих з цією ж стадією силікозу, але при відсутності ІХС (група порівняння), табл. 1. У інших підгрупах рівень триптофану практично не змінювався й дорівнював значенням контролю. Статистично значущої різниці між вмістом триптофану у хворих на силікоз І і ІІ стадій без ІХС не виявлено ($p = 0,076$). Така ж тенденція спостерігалася і при порівнянні груп хворих на силікоз ІІ стадії при наявності та відсутності ІХС ($p = 0,174$). У пацієнтів з ІІ стадією силікозу з ІХС рівень триптофану незначно (лише на 24 %) збільшувався ($p = 0,003$) порівняно з показником пацієнтів з І стадією силікозу з ІХС.

При аналізі вмісту серотоніну в сироватці крові хворих на силікоз при наявності та відсутності ІХС виявлено різноспрямовану динаміку (табл. 1). У пацієнтів основної групи його рівень порівняно з контролем мав тенденцію до зниження ($p < 0,001$). Крім того, при ІІ стадії силікозу з ІХС вміст серотоніну був статистично значуще ($p < 0,001$) зменшений на 34 % порівняно з показником при І стадії силікозу з ІХС та на 77 % – при ІІ стадії без ІХС. У випадку І стадії силікозу з ІХС визначалося достовірно ($p < 0,001$) зниження серотоніну майже на 58 % порівняно з цією ж стадією клінічного перебігу, але без ІХС. У групі порівняння спостерігалася, навпаки, достовірно значуще ($p < 0,001$) підвищення вмісту серотоніну відносно контролю, особливо виражене при ІІ стадії захворювання.

При зіставленні рівнів мелатоніну (визначали вдень на 18-00) в контролі та підгрупах пацієнтів виявлено статистично значущі ($p < 0,006$) відмінності, а саме: зменшення в середньому в 1,7 разу (табл. 1). У хворих на силікоз І стадії з ІХС концентрація мелатоніну в сироватці крові була достовірно ($p < 0,001$) збільшеною на 52 % порівняно з такою у хворих на силікоз цієї ж стадії, але без ІХС. Виявлено також статистично значущу різницю ($p = 0,032$) між вмістом мелатоніну у хворих на силікоз І і ІІ стадій у поєднанні з ІХС.

Таблиця 1. Вміст триптофану, серотоніну та мелатоніну в крові хворих на силікоз залежно від стадії клінічного перебігу та наявності ішемічної хвороби серця (Me [25%; 75%] або $M \pm s$)

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)	
		I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)
Триптофан, мг/л	54,6 [39,6; 72,4]	36,6 [30,4; 52,1] p=0,008 p ₂ <0,001	45,4 [40,5; 62,8] p=0,911 p ₁ =0,003 p ₃ =0,174	73,2 [55,6; 91,3] p<0,001	57,5 [42,0; 86,9] p=0,421 p ₁ =0,076
Серотонін, мкг/л	168,4 [130,9; 189,0]	104,3 [79,7; 143,2] p<0,001 p ₂ <0,001	68,9 [45,4; 87,6] p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	245,5 [201,4; 290,8] p<0,001	304,8 [244,1; 320,8] p<0,001 p ₁ =0,003
Мелатонін, нг/л	31,9 [18,3; 49,9]	23,960±8,914 p=0,002 p ₂ <0,001	17,95 [45,4; 87,6] p<0,001 p ₁ =0,032 p ₃ =0,202	15,8 [8,8; 23,9] p<0,001	20,4 [8,8; 29,4] p=0,006 p ₁ =0,055

Примітка. Різниця між показниками достовірна: p – порівняно з контролем; p₁ – порівняно з I стадією силікозу в межах групи; p₂ – порівняно з I стадією силікозу в групі порівняння; p₃ – порівняно з II стадією силікозу в групі порівняння. Тут і в табл. 2.

Наслідком зниження цього метаболіту обміну серотоніну є, як правило, порушення різноманітних його ефектів.

Отримані результати свідчили про статистично значуще (p<0,001) порівняно з контролем збільшення екскреції з сечею 5-ОІОК для всіх підгруп хворих у середньому в 3,5 разу (табл. 2). Достовірно значущої різниці

не виявлено лише при порівнянні між собою показників хворих на силікоз II стадії без ІХС та при наявності ІХС (p=0,174). Екскреція N-МНА порівняно з контролем мала різноспрямований характер у різних групах (табл. 2). У основній групі хворих спостерігалось збільшення (p<0,001) в середньому у 2,4 разу. При цьому рівень кінцевого метаболіту

Таблиця 2. Вміст 5-оксиіндолоцтової кислоти та N-метилнікотинаміду в сечі та їхнє співвідношення у хворих на силікоз залежно від стадії клінічного перебігу та наявності ішемічної хвороби серця (Me [25%; 75%] або $M \pm s$)

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)	
		I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)
5-ОІОК, мг/добу	7,4 [3,7; 13,0]	16,9 [11,6; 24,2] p<0,001 p ₂ =0,011	28,9 [15,0; 34,3] p<0,001 p ₁ =0,003 p ₃ =0,078	21,8 [14,7; 29,6] p<0,001	29,6 [18,3; 41,9] p<0,001 p ₁ =0,003
N-МНА, мг/г креатиніну	19,8 [11,3; 29,4]	42,25 [32,1; 51,1] p<0,001 p ₂ <0,001	55,70±13,91 p<0,001 p ₁ =0,001 p ₃ <0,001	4,95 [3,2; 7,7] p<0,001	3,7 [1,0; 6,4] p<0,001 p ₁ =0,015
N-МНА/5-ОІОК, у. о.	2,29 [1,48; 4,25]	2,27 [1,63; 3,53] p=0,784 p ₂ <0,001	2,53±1,21 p=0,739 p ₁ =0,854 p ₃ <0,001	0,22 [0,17; 0,35] p<0,001	0,130±0,097 p<0,001 p ₁ <0,001

кінуренінового шляху обміну триптофану виявився підвищеним ($p < 0,001$) на 32 % при II стадії силікозу з ІХС відносно такого при I стадії на тлі ІХС. При силікозі I і II стадій без ІХС, навпаки, відбувалося суттєве зниження ($p < 0,001$) рівня N-MHA в сечі у середньому в 4,7 разу. Слід відмітити зменшення ($p = 0,015$) цього показника на 25 % у хворих на силікоз II стадії порівняно з таким при I стадії.

Для більш детального розуміння зсувів у метаболічних шляхах обміну триптофану розраховували співвідношення N-MHA/5-OIOK (табл. 2). Його суттєве зниження ($p < 0,001$) відносно контролю у хворих на силікоз без ІХС свідчить про превалювання серотонінового шляху обміну триптофану над кінуреніновим, що призводить до зростання серотонінергічної активності. Наближення значення співвідношення до контролю у хворих на силікоз з ІХС відбувається за рахунок підвищеного вмісту в сечі N-MHA на тлі зниження рівня 5-OIOK, що опосередковано може свідчити про деяке підвищення кінуренінового шляху обміну триптофану при зниженні активності серотонінового.

Висновки

1. У хворих на силікоз з різною стадією клінічного перебігу при наявності ішемічної

хвороби серця знижується серотонінергічна активність та підвищується кінуреніновий шлях обміну триптофану.

2. При силікозі без ішемічної хвороби серця, навпаки, спостерігається підвищення серотонінергічної активності на тлі гальмування кінуренінового шляху обміну триптофану, наслідком чого є зменшення синтезу НАД – кофактора багатьох ферментів окисно-відновлювальних і біоенергетичних процесів.

3. Кількісний вміст метаболітів кінуренінового та серотонінового шляхів обміну триптофану в крові та сечі хворих на силікоз є інформативним для оцінки ступеня його обтяження захворюваннями серцево-судинної системи.

4. Корекція рівнів показників серотонінергічної системи є патогенетично обґрунтованим і необхідним компонентом терапії силікозу при наявності та відсутності ішемічної хвороби серця.

Перспективи подальших досліджень.

У подальшому планується провести комплекс досліджень, спрямованих на розкриття патохімічних механізмів порушень стану процесів нейрогуморальної регуляції у хворих на силікоз у поєднанні з ішемічною хворобою серця з метою оптимізації терапевтичних заходів.

Список літератури

1. Патологические особенности клиники и лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ / О. Ф. Тарасенко, А. О. Осия, А. Ю. Свиридова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 54. – С. 3–4.
2. Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких: патологические особенности сочетаний и лечения / А. М. Шилов, М. В. Мельник, О. Ф. Тарасенко [и др.] // Фармакотерапия. – 2008. – № 2. – С. 28–34.
3. Кундієв Ю. І. Пневмококіоз: епідеміологія, рання діагностика, профілактика / Ю. І. Кундієв, А. В. Басанець. – К. : Авіцена, 2012. – 192 с.
4. Авдеева Е. В. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях: клиническая медицина / Е. В. Авдеева, Е. А. Ковальская, О. Г. Вострикова. – М. : [б. и.], 2000. – 156 с.
5. Иззатизаде К. Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К. Ф. Иззатизаде, А. В. Баша, Н. Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – № 9. – С. 62–70.
6. Левада О. А. Нейробиология депрессии: серотонинергическая система мозга / О. А. Левада // НейроNEWS. – 2008. – № 1. – С. 25–29.
7. Schwarz A. Analysis of plasma amino acids by HPLC with photodiode array and fluorescence detection / A. Schwarz, W. L. Roberts, M. Pasquali // Clinica Chimica Acta. – 2004. – V. 312. – P. 253–262.
8. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : справочник : в 2 т. / В. С. Камышников. – [2-е изд.]. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – С. 433–435.

9. Huff W. The fluorescent condensation product of N-methylnicotinamide and acetone. A sensitive method for the determination of N-methylnicotinamide in urine / W. Huff, W. A. Perlsweig // Biological Chemistry. – 1977. – V. 167, № 1. – P. 157–167.

В.Н. Братусь

АКТИВНОСТЬ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СИЛИКОЗА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Изучено состояние серотонинергической системы у больных силикозом в сочетании с ишемической болезнью сердца путем определения в крови содержания триптофана, серотонина и мелатонина, в моче – метаболита серотонина – 5-оксииндолуксусной кислоты, конечного продукта кинуренинового пути обмена триптофана – N-метилникотинамида. Установлено, что у больных силикозом с разной стадией клинического течения при наличии ишемической болезни сердца снижается серотонинергическая активность на фоне повышения кинуренинового пути обмена триптофана. У больных силикозом без ишемической болезни сердца, наоборот, повышается серотонинергическая активность на фоне торможения кинуренинового пути обмена триптофана. Коррекция показателей серотонинергического и кинуренинового путей обмена триптофана является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом терапии силикоза при наличии и отсутствии ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: силикоз, ишемическая болезнь сердца, серотонин, триптофан, мелатонин, 5-оксииндолуксусная кислота, N-метилникотинамид.

V.N. Bratus

ACTIVITY OF SEROTONINERGIC SYSTEM IN DYNAMICS OF SILICOSIS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE PROGRESSION

The state of serotonergic system in patients with silicosis combined with ischemic heart disease was studied by evaluation of tryptophan, serotonin and melatonin contents in blood, a serotonin metabolite – 5-oxyindoleacetic acid, the final product of kinurenin way of tryptophan metabolism – N-methylnicotinamide concentration in urine. It is determined, that the serotonergic activity decreases on the background of kinurenin ways of tryptophan metabolism stimulation were revealed in patients with silicosis of different stages accompanied by ischemic heart disease. Vice versa, in silicotic patients without ischemic heart disease the serotonergic activity increases on the background of kinurenin way of tryptophan metabolism depression. The correction of serotonergic and kinurenin ways of triptophan metabolism parameters is pathogenetically aproved and reasonable component of silicosis therapy in case of presence and absence of ischemic heart disease.

Key words: silicosis, ischemic heart disease, serotonin, tryptophan, melatonin, 5-oxyindoleacetic acid, N-methylnicotinamide.

Поступила 28.11.13