

ОЦІНКА СТАНУ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ПРИ ПЕРВИННІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПОТОНІЇ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Дослідження проведено згідно з планом Харківського національного медичного університету, зокрема кафедри фізіології (зав. каф., канд. мед. наук, доцент Д. І. Маракушин) «Вивчення індивідуально-типологічних особливостей адаптації людини до інтелектуальних та фізичних навантажень», № держ. реєстрації 0112U001821.

Вступ. Доведено, що підтримка артеріального тиску на оптимальному рівні забезпечується завдяки складним механізмам нервової та гормональної регуляції, зокрема з боку симпатoadреналової системи [3,5]. Одним із адекватних методів оцінки тону та реактивності останньої є оцінка екскреції з добовою сечею катехоламінів, їх попередника ДОФА та кінцевих продуктів інактивації – ванільмигдальної та гомованілінової кислот. Слід підкреслити, що адреналін сечі має переважно наднирникове походження, а норадреналін сечі в основному виділяється закінченнями симпатичних нервів. Стосовно дофаміну, слід відзначити його присутність не тільки у місцях синтезу адреналіну та норадреналіну, але й в інших органах, наприклад, у печінці, легенях, кишечнику. Таким чином, дофамін має самостійне значення як біологічно активна речовина, що регулює в організмі трофічні процеси на клітинному рівні [2,4].

Мета дослідження – з'ясувати стан симпатoadреналової системи організму в осіб з первинною артеріальною гіпотонією шляхом визначення в сечі вмісту катехоламінів та продуктів їх інактивації.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 128 осіб молодого віку, серед яких з артеріальною гіпотонією ($n=78$ осіб) та група контролю ($n_{\kappa}=50$ осіб). До першої підгрупи обстежених віднесені 39 осіб, у яких рівень AT_{cp} визначався як 80-75 мм. рт. ст. До другої групи пацієнтів віднесені 39 осіб з рівнем AT_{cp} – 74,9-70 мм. рт. ст.

Скринінгові обстеження та проспективні спостереження за групами осіб, що досліджувалися, виконані за місцем їх навчання; дані щодо наявності артеріальної гіпотонії отримані у результаті експертної оцінки ф. 086/о та ф. 025/о і протоколів щорічних комплексних медичних оглядів.

Збір та зберігання сечі для визначення діоксифенілаланіну (ДОФА), дофаміну, норадреналіну, адреналіну проводили в умовах, що забезпечують мінімальне їх руйнування – у присутності консервантів 6 н HCl та 10 н H₂SO₄. Вміст катехоламінів та їх попередника ДОФА здійснювали методом колонкової

хроматографії на окису алюмінію (адсорбцію виконували у лужному середовищі, рН 8,2-8,5, швидкість проходження 1-2 мл/хв.) [1]. Катехоламіни та частину адсорбованого ДОФА елюювали 0,25 М розчином оцтової кислоти; іншу частину ДОФА знімали 2 н розчином соляної кислоти. Оцтовокислий та солянокислий елюати доводили 1 н розчином аміаку до рН 4,2 та 6,2. Визначення кількісного вмісту катехоламінів проводили флуориметричним методом, принцип якого полягає в їх окисленні за рахунок гідроксильних груп з фенольного кільця. Як окислювач використовували йод, як стабілізатор флуоресценції – аскорбінову кислоту. Для кількісного визначення адреналіну, норадреналіну, ДОФА до контрольних й дослідних проб додавали К, Na-фосфатний буфер; 0,25% водний розчин заліза; 5 н розчин NaOH з аскорбіновою кислотою. Флуоресценцію вимірювали на спектрофлуориметрі MPF-4A фірми «Хітачі» (Японія). Проби з рН 4,2 та рН 6,2 оцтовокислого елюату, що містить адреналін й норадреналін, реєстрували при 432-535 нм. У цих умовах при рН 4,2 флуоресцує лише адреналін, при рН 6,2 – адреналін та норадреналін. У разі світлофільтрів 365-535 нм флуоресцує адреналін, норадреналін, ДОФА. Для кількісного визначення дофаміну до проб додавали 0,02 н розчин йоду; 5 н розчин NaOH; лужний та водний розчини сульфату натрію; 5 н CH₃COOH. Для визначення флуоресценції дофаміну використовували світлофільтри 365-436 нм. Концентрацію ДОФА, дофаміну, адреналіну й норадреналіну розраховували за стандартними кривими.

Визначення в сечі вмісту кінцевих продуктів інактивації катехоламінів ванільмигдальної та гомованілінової кислот проводили методом тонкошарової хроматографії на силікагелі з попередньою екстракцією етилацетатом [1]. Локалізацію ванільмигдальної та гомованілінової кислот встановлювали за стандартами при освітленні хроматограм короткохвильовим ультрафіолетовим світлом (254 нм). Ділянки силікагелю, що відповідали досліджуваним кислотам, знімали з хроматографічних пластин, переносили до пробірок, елюювали розчином карбонату натрію з наступним додаванням реактиву Фоліна. Кількісний вміст ванільмигдальної та гомованілінової кислот здійснювали колориметрично при 615 нм.

Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica

6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання кількісних експериментальних даних починали з перевірки припущення про відповідність розподілу отриманих вибірок закону нормального розподілу, застосовуючи критерій Шапіро-Вілка. 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 характеристиками – медіаною вибірки (Me) та інтерквартильним розмахом [значеннями 25-го та 75-го перцентилів]. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стьюдента. Якщо принаймні один з розподілів не був нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосовували ранговий критерій Манна-Вітні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Результати досліджень свідчили, що в осіб обох експериментальних груп рівні екскреції із сечею катехоламінів та їх попередника ДОФА практично знаходилися у межах фізіологічної норми, але у загальній статистичній картині визначалися певні тенденції змін, що дозволяють спрогнозувати стан симпатoadреналової системи (табл. 1). У I групі виявлено статистично значуще ($p < 0,001$), порівняно з контролем, підвищення вмісту в сечі попередника катехоламінів – ДОФА на 76%. Для II групи осіб також визначалося підвищення рівня ДОФА, але воно було у даному випадку недостовірним ($p = 0,051$) і становило лише 12%. Але слід відзначити, що в II експериментальній групі вміст ДОФА, порівняно з I групою, був статистично значуще зменшеним ($p = 0,003$) в середньому на 36%.

Така сама динаміка спостерігалася й для екскреції дофаміну – продукту реакції декарбоксилування ДОФА: збільшення, порівняно з контролем, на 99% ($p < 0,001$) та 45% ($p = 0,002$) відповідно для I та II експериментальних груп. На цьому тлі рівень дофаміну в сечі осіб I групи був статистично значуще ($p < 0,001$) підвищеним на 37% порівняно з особами II групи. Так як рівні ДОФА та дофаміну є показниками резервних можливостей симпатoadреналової системи, то можна припустити, що збільшення виведення їх із сечею при первинній артеріальній гіпотонії може бути пов'язано зі зниженням синтезу норадреналіну та адреналіну.

Результати свідчили, що в експериментальних групах

визначалася виразна тенденція до зниження рівня норадреналіну в сечі (табл. 1). У I групі осіб спостерігалось, порівняно з контролем, статистично значуще ($p = 0,003$) зменшення вмісту цього катехоламіну на 43%. У випадку II групи екскреція норадреналіну знижувалася більш суттєво ($p < 0,001$): порівняно з контролем майже на 64%, а з I групою – майже на 38%. Рівень адреналіну в сечі осіб обох груп достовірно значуще ($p < 0,001$), порівняно з контролем, знижувався: у I групі на 30% ($p = 0,013$), у II групі більш виразно – на 50% ($p < 0,001$). Слід відзначити, що в осіб II групи вміст адреналіну був також зниженим ($p < 0,001$) порівняно з I групою в середньому на 29%.

Отримані результати свідчать, що в обстежених осіб з первинною артеріальною гіпотонією відбувається деяка інактивация гормонального та медіаторного ланцюгів симпатoadреналової системи. Це підтверджується також розрахунком для кожної з експериментальних груп співвідношення норадреналін/дофамін (НА/ДА) (табл. 2).

У I та II групах спостерігалось його статистично значуще ($p < 0,001$), порівняно з контролем, зниження відповідно на 63 та 71%, що також свідчить про зниження функціональної активності симпатoadреналової системи. При цьому значення співвідношення адреналін/норадреналін в експериментальних групах практично дорівнювало значенню контролю. Для співвідношення дофамін/ДОФА не виявлено

Таблиця 1

Вміст катехоламінів та їх попередника діоксифенілаланіну в сечі осіб з первинною артеріальною гіпотонією (мкг/добу, Me [25%; 75%] або $M \pm s$)

Показник	I група (n=39)	II група (n=39)	Контроль (n=35)
ДОФА	49,4 [32,4; 64,7] * $p < 0,001$	31,5 [24,3; 50,6] * $p = 0,051$ ** $p = 0,003$	28,1 ± 12,99
Дофамін	233,2 [157,5; 331,6] * $p < 0,001$	169,7 [121,9; 219,6] * $p = 0,002$ ** $p < 0,001$	117,0 [107,1; 182,4]
Нор-адреналін	30,7 [22,5; 45,2] * $p = 0,003$	19,1 [11,3; 28,5] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$	53,8 [25,8; 65,7]
Адреналін	3,1 [2,3; 4,4] * $p = 0,013$	2,2 [1,3; 2,8] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$	4,4 [3,0; 5,3]

Примітка: * – порівняно з контролем; ** – порівняно з I групою.

Таблиця 2

Співвідношення між вмістом катехоламінів та їх попередника діоксифенілаланіну в сечі пацієнтів з первинною артеріальною гіпотонією (ум. од., Me [25%; 75%])

Показник	I група (n=39)	II група (n=39)	Контроль (n=35)
Норадреналін/дофамін	0,14 [0,08; 0,18] * $p < 0,001$	0,11 [0,07; 0,17] * $p < 0,001$ ** $p = 0,16$	0,38 [0,20; 0,59]
Адреналін/норадреналін	0,1 [0,07; 0,14] * $p = 0,89$	0,1 [0,06; 0,18] * $p = 0,81$ ** $p = 0,93$	0,09 [0,05; 0,21]
Дофамін/ДОФА	5,31 [3,12; 8,05] * $p = 0,85$	5,03 [3,42; 7,13] * $p = 0,98$ ** $p = 0,97$	4,52 [3,11; 9,05]

Примітка: * – порівняно з контролем; ** – порівняно з I групою.

Таблиця 3
Вміст ванілмигдальної та гомованілінової кислот в сечі осіб з первинною артеріальною гіпотонією (мг/добу, Me [25 %; 75 %] або $M \pm s$)

Показник	I група (n=39)	II група (n=39)	Контроль (n=35)
Ваніл-мигдальна кислота	2,6 [2,1; 3,3] *p < 0,001	1,1 [0,8; 1,9] *p < 0,001 **p < 0,001	4,5 [2,7; 5,8]
Гомованілінова кислота	3,9 [2,7; 4,7] *p < 0,001	4,6 [3,1; 6,0] *p < 0,001 **p = 0,029	7,7 ± 2,33

Примітка: * – порівняно з контролем; ** – порівняно з I групою.

статистично значущих відмінностей порівняно з контролем, але можна простежити незначну тенденцію до його збільшення в обох експериментальних групах, що може свідчити про деяке зниження обміну ДОФА для стимуляції біосинтезу катехоламінів.

Підтвердженням щодо висунутого припущення щодо зниження активності симпатoadреналової системи в обстежених осіб з первинною артеріальною гіпотонією є результати вмісту в сечі кінцевих продуктів інактивації адреналіну, норадреналіну та дофаміну – ванілмигдальної та гомованілінової кислот (**табл. 3**).

Спостерігалось статистично значуще ($p < 0,001$), порівняно з контролем, зменшення вмісту ванілмигдальної та гомованілінової кислот: у I групі в середньому на 42 та 49%, а у II групі – на 76 та 40%. Слід відзначити, що в осіб II експериментальної групи рівень ванілмигдальної кислоти залишався достовірно зниженим ($p < 0,001$) на 58%, порівняно з показниками I групи, тоді як рівень гомованілінової кислоти при цьому, навпаки, був незначно (лише на 18%), але достовірно значуще ($p = 0,029$), підвищеним.

Так як попередніми лабораторними дослідженнями виявлено відсутність порушень з боку функціонального стану нирок в осіб експериментальних груп, то результати щодо зниження екскреції ванілмигдальної та гомованілінової кислот відображують зниження секреції катехоламінів та, як наслідок, низький рівень активності симпатoadреналової системи при артеріальній гіпотонії.

Ураховуючи той факт, що виявлені зміни з великою долею ймовірності відбуваються не тільки на периферії, але й в ЦНС, можна говорити про зниження тону симпатoadреналової системи в осіб обох експериментальних груп. У силу своєї важливої ролі у системі нейрогуморальної регуляції функцій організму катехоламіни привертають значну увагу дослідників як показники можливості прогнозування не тільки виникнення захворювання, але й ефективності його лікування. Вважається, що за допомогою фармакологічної корекції вмісту катехоламінів можна домогтися поліпшення ефекту традиційного лікування [2].

Висновки.

1. У осіб з первинною артеріальною гіпотонією відбувається деяке зниження активності гормонального та медіаторного ланцюгів симпатoadреналової системи, що підтверджується підвищеною екскрецією із сечею діоксифеніланіну, дофаміну на тлі зниження норадреналіну, адреналіну та кінцевих продуктів їх інактивації – ванілмигдальної та гомованілінової кислот.

2. Такі зміни свідчать про зниження механізмів адаптації та резистентності організму за умов розвитку порушень з боку серцево-судинної системи.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується вивчення механізмів формування первинної артеріальної гіпотонії пов'язаних з активністю серотонінового та кінуренінового шляхів обміну триптофану.

Література

1. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник : В 2-х томах. – 2-е изд. / В. С. Камышников. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
2. Кулинский В. И. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48, Вып. 1. – С. 45-67.
3. Лобзин С. В. Некоторые показатели дисфункции нейротрансмиттерных систем при дистонии и эссенциальном треморе / С. В. Лобзин, Л. А. Сайкова, В. И. Головкин., В. В. Беленький // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2014. – № 2. – С. 38-42.
4. Нестерова Е. В. Сравнительная характеристика содержания адреналина и норадреналина в моче у взрослого населения приполярного и арктического регионов севера России / Нестерова Е. В., Б. А. Шенгоф, Н. Ф. Баранова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 2. – С. 92-95.
5. Стрюк Р. И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р. И. Стрюк, И. Г. Длусская. – М. : Медицина, 2003. – 160 с.

УДК 612.143:616-07

ОЦІНКА СТАНУ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ПРИ ПЕРВИННІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПОТОНІЇ

Маракушин Д. І., Ісаєва І. М.

Резюме. Підтримка артеріального тиску на оптимальному рівні забезпечується завдяки складним механізмам нервової та гормональної регуляції, зокрема з боку симпатoadреналової системи. Проведено аналіз стану симпатoadреналової системи організму в осіб з первинною артеріальною гіпотонією шляхом визначення в сечі вмісту катехоламінів та продуктів їх інактивації – ванілмигдальної та гомованілінової кислот. Встановлено, що в осіб з первинною артеріальною гіпотонією відбувається деяке зниження активності гормонального та медіаторного ланцюгів симпатoadреналової системи, що підтверджується підвищеною

екскрецією із сечею діоксифенілаланіну, дофаміну на тлі зниження норадреналіну, адреналіну та кінцевих продуктів їх інактивації – ванілмгдальної та гомованілінової кислот. Такі зміни свідчать про зниження механізмів адаптації та резистентності організму за умов розвитку порушень з боку серцево-судинної системи.

Ключові слова: артеріальна гіпотонія, гуморальна регуляція артеріального тиску, симпатoadреналова система.

УДК 612. 143: 616-07

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ

Маракушин Д. И., Исаева И. М.

Резюме. Поддержание артериального давления на оптимальном уровне обеспечивается благодаря сложным механизмам нервной и гормональной регуляции, в частности со стороны симпатoadреналовой системы. Проведен анализ состояния симпатoadреналовой системы организма у лиц с первичной артериальной гипотонией путем определения в моче содержания катехоламинов и продуктов их инактиваации – ванилилмгдальной кислоты и гомованилиновой кислот. Установлено, что у лиц с первичной артериальной гипотонией происходит некоторое снижение активности гормонального и медиаторного звеньев симпатoadреналовой системы, что подтверждается повышенной экскреции с мочой диоксифенілаланина, дофаміна на фоне снижения норадреналіна, адреналіна и конечных продуктов их инактиваации – ванілмгдальної та гомованілінової кислот. Такие изменения свидетельствуют о снижении механизмов адаптации и резистентности организма в условиях развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: артериальная гипотония, гуморальная регуляция артериального давления, симпатoadреналова система.

UDC 612. 143: 616-07

Assessment of the Condition of Sympathoadrenal System of the Organism At Primary Arterial Hypotonia

Marakushin D. I., Isaeva I. M.

Abstract. Introduction. It is proved that maintenance of optimal blood pressure level is ensured through a complex mechanism of nervous and hormonal regulation, including sympathoadrenal system. One of adequate methods for assessing the tone and reactivity of the sympathoadrenal system is to evaluate the excretion of urine daily catecholamines and DOPA and end products of their inactivation – vanillylmandelic acid and homovanillic acid.

The aim of research. To examine the state of sympathoadrenal systems in patients with primary arterial hypotension by determining urinary catecholamine content and products of their inactivation.

Methods. The research involved 128 young people, including 50 persons with normal blood pressure level. The first examined group included 39 persons whose level of MAP defined as 80-75 mm. The second group included 39 persons with MAP level – 74,9-70 mm. The contents of catecholamines and their precursor DOPA was performed by column chromatography. To determine the quantitative content of catecholamines the fluorescence spectroscopy method was used. Determination of urinary content of end products and inactivation of catecholamines – the vanillylmandelic acid and homovanillic acids was performed by thin layer chromatography on silica gel with preliminary extraction with ethyl acetate. Quantitative content vanillylmandelic acid and homovanillic acids performed colorimetrically at 615 nm. Statistical analysis was content using the computer application package for statistical data processing Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., USA).

Results of research. The results indicate that in the persons with primary arterial hypotension some inactivation of hormonal mediator and chains sympathoadrenal system occurs. This is also confirmed by calculations for each of the experimental groups ratio norepinephrine / dopamine (NA / DA). In groups I and II the statistically significant ($p < 0.001$) reduction of the ratio was observed compared with the control, respectively 63 and 71 %, which also indicates a decrease in functional activity of the sympathoadrenal system. The value of the ratio of epinephrine / norepinephrine in the experimental groups is almost equal to the value of control. For value dopamine / dopa no statistically significant difference compared to control was defined, but its slight tendency to increase in both experimental groups can be defined, which may indicate a slight decrease in the exchange of dopa to stimulate the biosynthesis of catecholamines.

The preliminary laboratory tests revealed no violations of the kidney function in persons of experimental groups, the results of reduce excretion of – vanillylmandelic acid and homovanillic acids reflect reduced secretion of catecholamines and, consequently, low activity of sympathoadrenal system in persons with arterial hypotension.

Conclusion. It has been established that in persons with primary arterial hypotension is a slight decrease in activity of hormonal and mediator chains of sympathoadrenal system, as evidenced by increased urinary excretion of dihydroxyphenylalanine, dopamine against decrease of norepinephrine, epinephrine and end products of their inactivation – vanillylmandelic acid and homovanillic acid.

These changes indicate a decrease in the mechanisms of adaptation and resistance of the organism under conditions of disorders of the cardiovascular system.

Keywords: hypotension, humoral regulation of blood pressure, sympathoadrenal system.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 22. 01. 2015 р.