

ОЦІНКА МЕТАБОЛІЗМУ СЕРОТОНІНУ В ЕПІФІЗИ ПРИ ВЕРИФІКАЦІЇ СУЇЦИДАЛЬНИХ АКТІВ

©Лукашевич Н.М., Наконечна О.А., Дунаєв О.В.*

Міжрегіональна академія управління персоналом. Харківський інститут
*Харківський національний медичний університет

Резюме. Біохімічні дослідження вмісту серотоніну і його метаболіту – 5-ОІОК проводили на епіфізах (n = 70) трупного матеріалу осіб, що померли від суїцидальних актів та соматичних захворювань різної етіології. Виявлені зміни метаболізму можуть свідчити про зниження утворення серотоніну із триптофану, що може бути пов'язане зі зниженням активності ферментів, що беруть участь у цьому процесі, про підвищене витрачання серотоніну; а також про підсилення активності моноамінооксидази, яка приймає участь в деградації серотоніну. Показана роль серотонінергічної системи в механізмі контролю агресії і формування депресивних станів.

Ключові слова: суїцид, серотонінергічна система, серотонін, 5-оксіндолоцтова кислота, соматичні захворювання, метаболізм, депресивні стани, епіфіз.

ВСТУП. Одна із проблем судової медицини – з'ясування нейробіохімічних механізмів суїцидальної поведінки. Суїцид є актуальною медико-соціальною проблемою у більшості розвинених країн. Наприклад, в США рівень самогубств складає 15 на 100000 населення, в Німеччині – 18 на 100000 [1]. В останні роки в Україні відмічається невпинне зростання частоти самогубств. Так, у 1993 р. цей показник в середньому по країні склав 24 на 100000 населення, у 1998 р. – в окремих областях – 40 на 100000, а у 2009 р. – 50 на 100000 [1, 2]. Найбільш високий рівень самогубств відмічають у промислових південно-східних регіонах України, мінімальний – у західних. За даними численних епідеміологічних досліджень встановлено, що суїцид залежить від багатьох факторів, як особистісних, так і зовнішніх, що визначаються оточуючим середовищем [2, 3].

Розповсюдженість самогубств серед населення прийнято пов'язувати із соціально-економічним станом у країні. Погіршення рівня життя населення, безробіття, вплив несприятливих психоемоційних факторів, що відповідає теперішній ситуації в Україні, тривале перебування молоді в соціальних мережах сприяють підвищенню кількості самогубств, особливо серед молоді. За період 2016 – 2017 р.р. в Україні покінчили життям самогубством 17 тис. підлітків у віці від 11 до 17 років. Лише за попередніми підрахунками українських правоохоронців близько 13 тис. дітей від 12 до 16 років на даний момент є учасниками суїцидальних груп в соціальних мережах. Кіберполіція встановила, що в Україні існує декілька таких груп, які зареєстровані під різними назвами («Синій кит» та ін.). Є підтвердження випадків суїциду, які пов'язані з діяльністю цих груп, що згубно впливає на все цивілізоване суспільство.

Слід відзначити, що частота парасуїциду значно перевищує частоту завершеного суїциду [4]. У США реєструють близько 30000 смертей на рік внаслідок суїциду і близько 250000 випадків, які потребують негайної психіатричної та психологічної допомоги [4]. В Україні відмічається 45000 суїцидів та близько 150000 парасуїцидів за останні 5-7 років [3,4].

На початку війни на Донбасі (2014 р.) здійснили самогубство через посттравматичний синдром більш ніж 500 українських військових, 95 % учасників АТО отримали бойову психологічну травму. Майже 85 % суїцидів здійснюють учасники АТО віком до 40 років, більша частина з них - це особи віком 30 років (45,5 %) [5]. Проблема суїцидів серед ветеранів АТО – одна з найболючіших трагедій нашого суспільства.

За статистичними даними існує гендерна різниця, так особи чоловічої статі здійснюють суїцид в 2-3 рази частіше, ніж особи жіночої статі [6]. Немає сумнівів в існуванні наслідування суїциду. Про генетично обумовлену природу суїцидальної поведінки свідчать результати «близнюкових» досліджень. Вірогідність завершеного суїциду у монозиготних близнюків приблизно в 20 разів вища, ніж у дизиготних [7]. Достатньо багато даних свідчать, що суїцид – генетично обумовлена втрата поведінки [7,8].

Факторами, які підвищують ризик суїциду, є: психічні захворювання, важкі соматичні захворювання, алкоголізм, наркоманія, хронічний стрес і депресія [4, 9]. Існує точка зору, відповідно до якої психопатологічною основою суїциду є схильність до депресії та втрата контролю над агресивними імпульсами [4, 6]. Ці прояви визначаються взаємодією багатьох медіаторних біохімічних механізмів функціонального стану мозку. Можна достатньо обґрунтовано стверджувати, що найбільше відношення до їх формування і патологічного посилення має серотонінергічна система. Таким чином, з'явилася перспектива використання біохімічних маркерів для визначення схильності до суїциду і, відповідно, попередження його здійснення. Виходячи із вищевказаного, актуальність вивчення даної концептуальної тематики не викликає сумнівів.

Мета роботи: визначити вміст біогенного аміну – серотоніну та його основного метаболіту – 5- ОІОК в епіфізах трупного матеріалу у суїцидентів та осіб із соматичними захворюваннями.

Матеріали і методи. Досліджено 70 епіфізів трупів осіб, що померли від суїцидальних актів та соматичних захворювань різної етіології: онкологічні захворювання, туберкульоз, пневмонія, серцево-судинні захворювання. Вік померлих склав від 18 до 75 років. Кількість осіб, що померли від суїцидальних актів, склала: 24 особи чоловічої статі віком від 18 до 75 років, 11 осіб жіночої статі віком від 28 до 45 років. Кількість померлих від соматичних захворювань склала: 28 осіб чоловічої статі віком від 38 до 75 років, 7 осіб жіночої статі віком від 42 до 72 років. Забір матеріалу проводився на базі Харківського бюро судової експертизи. Температурний режим та освітлення в секційному залі відповідали нормам санітарного законодавства України. Забір епіфізів проводився судовими експертами в ранкові години з дотриманням норм законодавства України, передбачених у «Законі про поховання», «Законі про трансплантацію», «Наказу №6» МОЗ України про розвиток та удосконалення судово-медичної служби та кримінально-процесуального Кодексу України, інструкції щодо проведення судово-медичної експертизи трупів. Епіфізи трупного матеріалу після екстирпації вміщували у спеціальні контейнери з дотриманням температурного режиму.

Концентрацію серотоніну визначали хроматографічним методом після його очищення на іонообмінній смолі (Dowex 50W x4, 200–400 mesh, натрієва форма, параметри колонки: $d = 4\text{ мм}$, $h = 75\text{ мм}$). Трупний матеріал вміщували в пластикову центрифужну пробірку, яка містить холодну екстрагуючу рідину (0,4 N перхлорна кислота + 0,01 мл 2% аскорбінова кислота). Тканину гомогенізували в скляних гомогенізаторах на холоді. Гомогенат залишали у льодяній воді на 20 хвилин, потім центрифугували при 14000g 10 хвилин при 0° C. Фільтрували супернатант у мірний циліндр через фільтрувальний папір. Весь отриманий об'єм перенесли в 50 мл пластикову центрифужну пробірку, яка містить 0,1 мл 1M лимонної кислоти. Енергійно перемішували, доводили до pH 2. Екстракт залишали на ніч при $t < -20^\circ\text{C}$. Потім екстракт відтаювали та центрифугували при 0° C. Брали 1 мл елюату, підлучували за допомогою K_2CO_3 до 6,3-6,5 і доводили об'єм до 4 мл бідистильованою водою. Потім наносили в колонку для хроматографічного розділення.

Серотонін елюювали трис-НСІ буфером, флюоресценцію визначали при довжині хвилі 303/330 нм. 5-ОІОК елюювали 60% водним розчином метанолу, pH доводили до 6,5 за допомогою 2,5 M карбонату калію, виміряли флюоресценцію при $\lambda = 365/538\text{ нм}$.

Біогенний моноамін – серотонін та його метаболіт 5-ОІОК визначали флюорометрично за власною люмінесценцією на спектрофлюорометрі «Hitachi» MPF-4A. Розрахунок вмісту серотоніну і 5-ОІОК в пробах проводили за калібрувальними кривими, побудованими за даними флюоресценції стандартних зразків фірми Sigma.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували комп'ютерну програму «Graph Pad Prism» 5. Розраховували t-критерій Стьюдента, достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Серотонін – біогенний амін, який виконує в головному мозку функції нейромедіатора, модулятора і нейрогормона, а також здійснює різноманітні метаболічні впливи на клітини мозку. Біогенні аміни, зокрема серотонін, утворюють продукти, наприклад 5-ОІОК, які характеризуються нейротропною активністю [10, 11]. Серотонінергічна система має відношення до формування різних типів соціальної поведінки. Встановлена роль дефіциту серотонінергічної медіації у формуванні аутоагресії. Можна позначити зону патобіохімічних порушень при суїциді – це передусім префронтальна кора головного мозку. Дослідження, які простежували зв'язок між порушенням обміну серотоніну і суїцидальністю почалися в 60-х роках. Було відзначено зниження рівня серотоніну в ствольних структурах мозку у самогубців. Автори відмічали зниження в тканинах мозку також рівня основного метаболіту серотоніну – 5-оксіндолоцтової кислоти (5-ОІОК) [10, 12]. Це стало основою гіпотези, згідно з якою гальмування метаболізму серотоніну в деяких відділах мозку, зокрема, в ствольних структурах і префронтальній корі, є одним із нейробіохімічних механізмів формування суїцидальної поведінки. В останні роки помітний значний прогрес у розумінні нейробіологічних механізмів суїциду.

Біосинтез серотоніну відбувається в головному мозку, судинах та інших органах і тканинах із амінокислоти триптофану шляхом гідроксилювання останньої до 5-гідрокситриптофану в результаті дії ферменту триптофангідроксилази. Потім відбувається декарбоксілювання і утворення 5-окситриптаміну або серотоніну в результаті дії декарбоксілази (кофермент – піридоксальфосфат).

Вільний серотонін піддається подальшому метаболізму з утворенням біологічно активних речовин. В результаті дії моноамінооксидази (MAO) в кінцевому результаті утворюється 5-ОІОК, яка виводиться з сечею. По цьому шляху в людини інактивується до 50% серотоніну [10].

На ЦНС серотонін має переважно гальмівний вплив, пригнічує активність нейронів латерального колінчатого тіла, гіпоталамуса, кори великих півкуль, лімбічних структур. Порушення в обміні триптофану призводять до розвитку важких нервових захворювань. Наприклад, у хворих з шизофренією порушені кінуреніновий і серотоніновий шляхи обміну триптофану. При маніакально-депресивному психозі (МДП) активований обмін триптофану по кінуреніновому шляху. У депресивній фазі МДП прискорене перетворення триптофану в кінуренін [10,13,14].

Все це пов'язане з тим, що серотонін виконує роль нейротрансмітера, і його дефіцит є фактором формування депресивних станів.

Таким чином, метаболізм триптофану відіграє важливу роль в функціональній активності головного мозку і патогенезі різних психічних захворювань. Для нормального функціонального стану мозку необхідне збереження постійного співвідношення між шляхами його метаболізму.

Вміст серотоніну в головному мозку залежить від збалансованості його метаболізму. Рівень серотоніну визначається трьома взаємопов'язаними процесами: синтезу, депонування та руйнування. Збільшення витрат серотоніну при підсиленні функціонування серотонінових рецепторів при збалансованості функціонування серотонінергічної системи призводить до підсилення його синтезу.

Доведено, що в умовах емоційного стресу серотонін посилено витрачається. Таким чином, серотонін бере участь в реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкового комплексу на стрес.

За статистичними даними відомо, що існує гендерна різниця, так особи чоловічої статі здійснюють суїцид в 2-3 рази частіше, ніж особи жіночої статі [6]. Тому ми кількість померлих проаналізували за статтю та за віком (табл.1,2).

Таблиця 1

Кількість померлих від суїцидальних актів за період з 2016 р. по 2018 р. за даними ХОБСМЕ

Кількість померлих, чол.	Стать	Вік, роки
27	Ч	17-62
13	Ж	28-45

Таблиця 2

Кількість померлих від соматичних захворювань за період з 2016 р. по 2018 р. за даними ХОБСМЕ

Кількість померлих, чол.	Стать	Вік, роки
22	Ч	38-76
8	Ж	42-78

Вміст серотоніну та його метаболіту – 5-ОІОК в епіфізах трупного матеріалу померлих від суїцидальних актів і соматичних захворювань різної етіології відображено в таблиці 3.

Таблиця 3

Вміст серотоніну і 5-ОІОК в епіфізах трупного матеріалу осіб, що померли від суїциду і соматичних захворювань (M±m, n=70)

Групи	Серотонін мкг/г тканини	5-ОІОК мкг/г тканини	Співвідношення 5-ІОК/серотонін ум. од.
Трупний матеріал суїцидентів (n = 40)	11,58 ± 0,74*	1,76 ± 0,16	0,152
Трупний матеріал осіб з соматичними захворюваннями (n = 30)	18,04 ± 1,16	1,56 ± 0,28	0,055

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно зі вмістом у трупного матеріалу осіб, що померли від соматичних захворювань.

Аналізуючи отримані дані, можна сказати, що в епіфізах трупного матеріалу осіб, що померли від суїцидальних актів, відзначається достовірне зниження вмісту серотоніну на 35,81 % порівняно зі вмістом серотоніну в епіфізах трупного матеріалу померлих від соматичних захворювань.

Вміст основного метаболіту серотоніну – 5-ОІОК в епіфізах трупного матеріалу осіб, що померли від суїцидальних актів, має тенденцію до підвищення ($p = 0,5238$), підвищується на 11,36%.

Для вивчення інтенсивності метаболізму серотоніну в шишковидній залозі визначали співвідношення вмісту 5-ОІОК до серотоніну. У людей, які здійснили суїцидальні акти, співвідношення склало 0,152, що в 2,76 рази вище ніж співвідношення вмісту 5-ОІОК і серотоніну у осіб, що померли від соматичних захворювань.

Таким чином, суїцид є результатом складної взаємодії між індивідуально-особистісними якостями, факторами оточуючого середовища (становлення характеру, виховання, мікро- і макросоціальне оточення, вплив стресу, хімічна залежність, соматичні захворювання) і нейробіологічними генетично обумовленими особливостями, а також системними метаболічними закономірностями.

В наших подальших дослідженнях з'явиться можливість за допомогою біохімічних предикторів точніше виділити групи осіб підвищеного ризику суїциду, ще до перших ознак суїцидальної поведінки, і вжити превентивні заходи. У деяких випадках за наявності суїцидальності, визначення певних біохімічних показників може бути важливим аргументом на користь госпіталізації або фармакологічної корекції осіб. Тенденція підвищення вмісту в епіфізах основного метаболіту серотоніну – 5-ОІОК свідчить про те, що серотонін посилено використовувався для функціонування серотонінергічної системи і у великій мірі руйнувався. Це може свідчити про підвищення активності ферментів, що беруть участь у розпаді серотоніну до 5-ОІОК.

ВИСНОВКИ

1. У епіфізах осіб, що померли від суїцидальних актів, відзначається зміна метаболізму біогенного аміну – серотоніну.
2. Відзначається достовірне зниження вмісту серотоніну (в 1,56 рази) на фоні підвищення вмісту основного його метаболіту – 5-ОІОК в епіфізах трупного матеріалу померлих від суїцидальних актів у порівнянні з особами, що померли від соматичних захворювань.
3. Спостерігається зміна співвідношення вмісту 5-ОІОК до серотоніну у осіб, що померли від суїцидальних актів. Підвищення індексу у 2,7 рази свідчить про посилення інтенсивності метаболізування серотоніну в головному мозку суїцидентів.
4. Виявлені зміни метаболізму можуть свідчити про зниження утворення серотоніну із попередника – триптофану, що може бути пов'язане зі зниженням активності ферментів, що беруть участь в цьому процесі, про підвищене витрачання серотоніну; а також про посилення активності моноамінооксидази, що бере участь в деградації серотоніну.

Література

1. **Предотвращение** самоубийств. Глобальный императив. (2014). Женева: ВОЗ. 102 с.
2. **Чуприков А.П.**, Пилягина Г.Я., Никифорок Р.И. (1998) Проблема суицидов в Украине // Международный медицинский журнал. - № 1. - С. 52–57.
3. **Чуприков А.П.**, Пилягина Г.Я. Национальная программа по борьбе с ростом суицидальной активности в Украине. Разработка. Осуществление. В кн.: Суицидология. Теория и практика. - Киев, 1998: КИВД. - С. 3–5.
4. **Кожина Г. М.**, Коростій В. І., Зеленська К. О. Механізми формування та шляхи профілактики суїцидальної поведінки у хворих на депресивні розлади: монографія. Харків : ХНМУ, 2014. - 64 с.
5. **Маркова М. В.**, Піонтковська О. В, Кужель І. Р. Стан та перспективи розвитку сучасної психоонкології // Український вісник психоневрології. - 2012. - Т. 20. - № 4 (73). - С. 86—91.
6. **Treatment** for posttraumatic stress disorder in military and veteran populations: Initial assessment. – Washington, DC: The National Academies Press, 2012.
7. **Юрьева Л.Н.** Клиническая суицидология. Днепропетровск: Пороги, 2006. - 472 с.
8. **Guintivano J.** (2014). Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors / Guintivano J., Brown T., Newcomer A., Jones M., Cox O., Maher B.S. et al. // Am. J. Psychiatry. 171, p. 1287-1296.
9. **Богомолова С.**, Образцов В. Судебно-психологическая аутопсия как метод экспертной диагностики суицида // Уголовное право. - М.: Интел-Синтез, 2001, № 1. - С. 58-60.
10. **Le-Niculescu H.** (2013). Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality / Le-Niculescu H., Levey D.F., Ayalew M., Palmer L., Gavrin L.M., Jain N. et al. // Mol. Psychiatry. – 18. – p. 1249–1264.
11. **Биогенные** моноамины и возбудимость головного мозга. / Сергиенко Н.Г., Грищенко В.И., Логинова Г.А. [и др.]/ Киев, «Наукова думка». – 1992. – 148 с.
12. **Барденштейн Л. М.** Нейромедиаторы депрессии / Л. М. Барденштейн // Российский психиатрический журнал. – 2004. – № 2. – С. 54—58.
13. **Pandey G.N.** (2002). Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims / Pandey G.N., Dwivedi Y., Rizavi H.S., Ren X., Pandey S.C., Pesold C. et al. // Am. J. Psychiatry. 159. – p. 419–429.
14. **Minzenberg M.J.** Frontal cortex control dysfunction related to long-term suicide risk in recent-onset schizophrenia / Minzenberg M.J., Lesh T.A., Niendam T.A., Yoon J.H., Rhoades R.N., Carter C.S. // Schizophr. Res. – 2014. - 157. – p. 19-25.
15. **Le-Niculescu H.** Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. / Le-Niculescu H., Levey D.F., Ayalew M., Palmer L., Gavrin L.M., Jain N. et al. // Mol. Psychiatry. – 2013. - 18. – p. 1249–1264.

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЗМА СЕРОТОНИНА В ЭПИФИЗЕ ПРИ ВЕРИФИКАЦИИ СУИЦИДАЛЬНЫХ АКТОВ

Н.Н. Лукашевич, О.А. Наконечная, А.В. Дунаев

Резюме. Обсуждается особенность метаболизма биогенного амина – серотонина до 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в эпифизах лиц, умерших от суицидальных актов и роль серотонинергической медиации в формировании суицидального поведения. Биохимические исследования содержания серотонина и его метаболита – 5-ОИУК проводили на эпифизах (n = 70) трупного материала лиц, умерших от суицидальных актов и соматических заболеваний разной этиологии. Выявленные изменения метаболизма могут свидетельствовать о снижении образования серотонина из триптофана, что может быть связано со снижением активности ферментов, принимающих участие в этом процессе, о повышенном расходовании серотонина; а также об усилении активности моноаминоксидазы, которая участвует в деградации серотонина. Показана роль серотонинергической системы в механизме контроля агрессии и формирования депрессивных состояний.

Ключевые слова: суицид, серотонинергическая система, серотонин, 5-оксииндолуксусная кислота, соматические заболевания, метаболизм, депрессивные состояния, эпифиз.

EVALUATION OF SEROTONIN METABOLISM IN EPIPHYSIS UNDER SUICIDAL ACT VERIFICATION

N.N. Lukashevich, O.A. Nakonechnaya, A.V. Dunayev

Summary. The peculiarity of the metabolism of the biogenic amine-serotonin to 5-hydroxyindoleacetic acid (5-OIUC) in the epiphyses of persons who died from suicidal acts and the role of serotonergic mediation in the formation of suicidal behavior is discussed. Biochemical studies of serotonin and its metabolite content-5-OIMC were carried out on epiphyses (n = 70) of cadaveric material of persons who died from suicidal acts and somatic diseases of different etiology. Revealed changes in metabolism may indicate a decrease in the formation of serotonin from tryptophan, which may be due to a decrease in the activity of enzymes participating in this process, about increased consumption of serotonin; as well as on the enhancement of monoamine oxidase activity, which is involved in the degradation of serotonin. The role of the serotonergic system in the mechanism of controlling aggression and the formation of depressive states is shown.

Key words: suicide, serotonergic system, serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, somatic diseases, metabolism, depressive states, epiphysis.

УДК: 378.147:340.6 (61:378.4)

ИНТЕРАКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ ПРИ ПРЕПОДАВАНИИ СТУДЕНТАМ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

©Туманская Л. М.

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. В статті аналізуються проблеми використання інтерактивних методів навчання в процесі викладання судової медицини студентам медичних факультетів Запорізького державного медичного університету. Автор підкреслює багатоплановий вплив різних методів інтерактивного навчання на студентів. Розглядаються різні форми інтерактивних засобів, які застосовуються в навчанні на лекції і практичних заняттях.

Ключові слова: судова медицина, навчання, інтерактивні технології, тренінг.

ВВЕДЕНИЕ. Интеграция современной системы высшего медицинского образования в европейскую ставит перед научно-педагогическими коллективами медицинских ВУЗов страны новые задачи по применению наиболее эффективных методов обучения, обеспечивающих высокое качество знаний и практических навыков у студентов-медиков. Это напрямую связано с повышением конкурентоспособности украинских ВУЗов на международном рынке образования, с экономической выгодой как образовательного учреждения, так и экономики страны в целом [1,2]. Парадигма образования на мировом уровне требует направленности образования на результат, направленности обучения - на личность учащегося, а также применения методик обучения на основе межличностных отношений [3]. Современные мировые стандарты в отрасли образования предусматривают подготовку высококвалифицированных специалистов, способных интегрировать теоретические знания, практические навыки и освоение новыми профессиональными технологиями. Обучение в соответствии с современными