© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-02:615.212.4]-07:616.45-072

В.И.Трофимов, Е.В.Евсюкова, В.Л.Бондаренко, Н.С.Катышева

ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ФУНКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

GLUCOCORTICOID ADRENAL FUNCTION AND MELATONIN LEVEL IN ASPIRIN-INDUCED ASTHMATIC PATIENTS

V.I.Trofimov, E.V.Evsiukova, V.L.Bondarenko, N.S.Katisheva

Summary

The cortisol blood level and its change after taking dexamethasone (D) was studied in comparison with the main melatonin metabolite — 6-sulfatoxymelatonin (6-SOMT) urine level in 16 aspirin-induced asthmatic patients (ABA), 19 non-aspirin-induced asthmatic patients (NABA) and 16 normal subjects. It was found that after receiving dexamethasone cortisol synthesis was sharply inhibited in aspirin-induced asthmatics who had low 6-SOMT urine excretion level. The absence of correlation between cortisol plasma level before and after taking dexamethasone can reflect the epiphysis-controlled regulation disorder in the central links of hypothalamic-pituitary-adrenal system that can promote the development of the secondary glucocorticoids adrenal failure in chronic stress.

Резюме

Изучен уровень в крови кортизола и его изменение после приема дексаметазона (Д) в сопоставлении с содержанием в моче основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) у 16 больных аспириновой астмой (АсБА), 19 больных неаспириновой астмой (НБА) и у 16 здоровых лиц. Установлено, что у больных АсБА, имеющих низкую экскрецию 6-SOMT с мочой, после приема Д происходит резкое угнетение синтеза кортизола. Отсутствие у больных АсБА корреляционных связей между уровнем кортизола в плазме до и после приема Д может свидетельствовать о нарушении эпифизарного контроля регуляции центральных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в условиях хронического стресса может способствовать развитию вторичной недостаточности глюкокортикоидной функции надпочечников.

Нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) играет существенную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА), однако механизмы формирования глюкокортикоидной недостаточности остаются малоизученными [8,9,10]. Особенно это касается аспириновой бронхиальной астмы (АсБА), отличающейся тяжелым течением и быстрым развитием зависимости от глюкокортикоидных гормонов. В последние годы показана роль эпифизарного гормона мелатонина (МТ) в регуляции различных звеньев нейроэндокринной системы в норме и патологии [4,5,7,14]. В доступной литературе мы не встретили сведений, касающихся этой проблемы при бронхиальной астме.

Цель работы — изучить у больных АсБА глюкокортикоидную функцию коры надпочечников в сопостав-

лении с уровнем экскреции с мочой основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT).

Обследовано 16 больных АсБА (13 женщин и 3 мужчин) в возрасте 23—60 лет, среди которых 5 имели легкую степень тяжести заболевания, 10 — среднюю и 1 — тяжелую. Группы сравнения составили 19 больных неаспириновой бронхиальной астмой (НБА), среди которых было 11 женщин и 8 мужчин в возрасте 15—56 лет и 16 здоровых лиц (13 женщин и 3 мужчин, 27—59 лет). В группе больных НБА 7 пациентов имели легкое течение заболевания и 12 — средней тяжести. У большинства больных БА наблюдался смешанный характер заболевания с наличием атопического, инфекционно-зависимого и других клинико-

Содержание 6-COMT (нг/мл) в моче у больных АсБА, НБА и здоровых лиц

Время суток	Больные АсБА	Больные НБА	Здоровые	p_1	p_2	p_3
9.00—21.00	12,7±2,7	32,7±9,9	19,9±5,8	<0,05	<0,05	>0,1
21.00—9.00	33,7±6,8	32,4±7,4	45,1±10,1	>0,2	>0,2	>0,2
p_4				<0,01	>0,1	<0,01

П р и м е ч а н и е. p_1 — достоверность различий показателей у больных АсБА и здоровых лиц, p_2 — больных АсБА и НБА, p_3 — у больных НБА и здоровых, p_4 — между показателями 6-COMT в дневной и ночной порциях мочи.

патогенетических вариантов. Больные были обследованы в фазе затихающего обострения или ремиссии БА на фоне постоянной противоастматической терапии, за исключением приема системных глюкокортикоидных гормонов.

Содержание 6-COMT в дневной (с 9.00 до 21.00) и ночной (с 21.00 до 9.00) порциях мочи определяли иммуноферментным методом с помощью наборов "DRG Instruments GmbH" (Германия). Мочу собирали в пластиковые контейнеры, определяли объем каждого образца, затем брали пробы по 5 мл, которые хранили при температуре — 20°C до проведения анализа.

Содержание кортизола в сыворотке крови, взятой в 9.00 и через 10 часов после приема больным в 23.00 того же дня 1 мг дексаметазона, определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител с помощью наборов "Стероид ИФА-кортизол" ("Алкор Био", Россия).

Исследования проведены в период с 1 ноября 1996 до 15 февраля 1997 г. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью непараметрических методов (критерий λ Колмогорова-Смирнова, точное вычисление значимости различий процентов методом ϕ -углового преобразования Фишера). Достоверность корреляционных связей с вероятностью 95% с помощью парного метода Спирмана. Статистический анализ проводили на персональном компьютере IBM-486 PC/AT с использованием программ пакета "Statgraphics" и "Statistica".

Результаты исследований показали, что уровень кортизола в утренние часы у больных АсБА существенно не отличался от такового у больных НБА и составлял соответственно 444,9±53,3 и 487,5±78,6 нМ/л. Индивидуальный анализ показал, что у каждого пятого больного каждой группы он превышал максимальный уровень, характерный для здоровых людей (600 нМ/л).

После приема дексаметазона у всех больных БА, кроме одного больного НБА, наблюдалось достоверное ($p<0,01$) снижение уровня кортизола в крови по сравнению с исходной величиной. Так, у больных АсБА он составил 39,4±5,4 нМ/л, а у больных НБА 60,5±20,2 нМ/л. Хотя средние значения из-за больших индивидуальных колебаний не имели достоверных различий, прослеживалась тенденция к более низкому уровню кортизола у больных АсБА. Индивидуальный анализ показал, что у 10 больных АсБА и только у 4

больных НБА степень снижения кортизола превышала 90% от исходного уровня гормона ($p<0,04$).

Изучение экскреции 6-COMT с мочой показало, что у больных АсБА в отличие от здоровых лиц и больных НБА наблюдается очень низкий уровень в дневные часы (табл.).

У всех больных БА не выявлено взаимосвязи между содержанием 6-COMT в дневной и ночной порциях мочи и исходным уровнем кортизола в крови. Анализ корреляционной связи между содержанием кортизола в крови до и после приема дексаметазона показал, что у больных АсБА она отсутствует, тогда как у больных НБА эта связь отчетливо выражена ($R=0,9$; $p=0,004$), то есть у больных НБА прослеживался регуляторный контроль уровня снижения кортизола.

Сопоставление у каждого больного степени выраженности реакции на дексаметазон с содержанием 6-COMT в дневной и ночной порциях мочи показало, что реакция на дексаметазоновый тест была выше 90% от исходного фона у тех больных, у которых в дневное время экскреция 6-COMT с мочой не превышала 16 нг/мл. Поскольку у больных АсБА содержание 6-COMT в дневной порции мочи было низким, то это определяло характерное для них значительное снижение уровня кортизола после приема дексаметазона.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных АсБА, имеющих низкую экскрецию 6-COMT с мочой, нарушена деятельность центральных звеньев регуляции ГНС. Так, в ответ на повышение в крови уровня глюкокортикоидных гормонов после приема дексаметазона происходит резкое угнетение синтеза кортизола, что указывает на подавление секреции кортикотропин-релизинг гормона (КРГ) гипоталамусом и кортикотропина (АКТГ) аденогипофизом. Известно, что центральные эндокринные механизмы находятся под контролем эпифиза, который обеспечивает только поправочную модуляцию их реакции в ответ на стимуляцию [3]. По мнению Э.Б. Арушаняна и др. (1993), при нормальной сбалансированной работе ГНС нет необходимости для эпифизарной коррекции. Она возникает лишь в случае резких отклонений в состоянии гипофизарно-адренкортикальной оси, в том числе спровоцированных стрессом. В этих условиях мелатонин прямо и опосредованно вмешивается в функцию эндокринных центров — гипоталамуса и гипофиза, причем направленность его влияний, вероятно, опре-

деляется многими факторам (степенью повышения уровня гормона в крови, исходной функциональной активностью центральных звеньев ГНС и самого эпифиза).

Как известно, уровень 6-SOMT в моче достоверно отражает продукцию МТ, синтез которого из серотонина происходит в пинеалоцитах в темноте и резко снижается на свету [1,11]. Кроме того, имеются внеэпифизарные источники МТ, среди которых ведущее значение имеют тромбоциты, энтерохромаффинные клетки кишечника, сетчатка глаза и др. [6,13]. Вероятно, у больных АсБА уменьшение экскреции 6-SOMT с мочой в дневное время отражает снижение базальной секреции МТ эпифизом и внеэпифизарными источниками. Тот факт, что высокая степень реакции при проведении дексаметазонового теста коррелирует с низким исходным уровнем МТ в дневные часы, свидетельствует об ограничении демпфирующего влияния МТ на величину угнетения дексаметазоном выброса в кровь гипоталамо-гипофизарных гормонов.

Известно, что эпифизарный контроль выработки этих гормонов может осуществляться путем непосредственной активации мелатониновых рецепторов в ГНС [1]. С другой стороны, существующие в пинеалоцитах мелатониновые рецепторы могут служить для запуска циркулирующим гормоном тех или иных эпифизарных функций [1]. Мы полагаем, что у больных АсБА наряду с уменьшением синтеза МТ имеется нарушение рецепции к нему в эндокринных железах, в частности, в ГНС. В пользу этого предположения свидетельствуют полученные нами ранее данные об изменении реакции мембранорецепторного комплекса тромбоцитов на добавление МТ *in vitro* у больных АсБА. В литературе имеются сведения о том, что тромбоциты являются периферическим "окном эпифизарной мелатониновой активности" [12] и фармакологической моделью для изучения рецепции к нейротрансмиттерам центральной нервной системы [15]. Нарушение рецепции к МТ ГНС и в самом эпифизе у больных АсБА может приводить к ослаблению его адаптивного влияния на механизмы гомеостатического регулирования в организме. Отсутствие у больных АсБА корреляционных связей между уровнем кортизола в плазме до и после приема дексаметазона может свидетельствовать о нарушении эпифизарного контроля

регуляции центральных звеньев ГНС. В условиях хронического стресса это может способствовать развитию вторичной недостаточности глюкокортикоидной функции коры надпочечников и, как следствие, приводит к зависимости от глюкокортикоидных гормонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина: Обзор // Пробл. эндокринологии.— 1991.— № 3.— С.65—68.
2. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г., Эльбемян К.С. Место эпифизарно-адренокортикальных отклонений в поправочной регуляции поведения // Успехи физиол. наук.— 1993.— Т.24, № 4.— С.12—28.
3. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Там же.— 1996.— Т.27, № 3.— С.31—50.
4. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта.— М.: Медицина, 1988.
5. Луканина С.К. Дексаметазоновый тест и клиника депрессивных состояний // Журн. невропатол. и психиатр.— 1986.— № 9.— С.1477—1427.
6. Райхлин Н.Т., Кветной И.М. Мелатонин: внеэпифизарные источники синтеза гормона в норме и патологии // Нейрологические аспекты современной эндокринологии: — М., 1991.— С.46—50.
7. Ром-Богуславская Е.С. Роль мелатонина в регуляции эндокринной системы // Пробл. эндокринологии.— 1981.— № 2.— С.81—89.
8. Трофимов В.И., Вишневецкая Н.Л. О некоторых нарушениях гормональной регуляции у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1989.— № 5.— С.89—91.
9. Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Лебедева Д.П., Кагарлицкая В.А., Кирсанова К.А. Нарушения гормональной активности коры надпочечников и яичников у больных бронхиальной астмой // Там же.— 1991.— № 10.— С.75—79.
10. Федосеев Г.Б. Руководство по пульмонологии / Под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева. 2-е изд.— Л., 1984.— С.232—323.
11. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland.— London: Chapman and Hall, 1995.
12. Cardinali D.P., Del Zar M.M., Vacas M.I. The effect of melatonin in human platelets // Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Lat.-Am.— 1993.— Vol.43, № 1—2.— P.1—13.
13. Launay G.M., Lamaitre B.J., Husson H.P. et al. Melatonin synthesis by rabbit platelets // Life Sci.— 1982.— Vol.31, № 14.— P.1484—1487.
14. Reiter R.J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions // Endocr. Rev.— 1991.— Vol.12, № 2.— P.151—179.
15. Stahl S.M. Platelets as pharmacologic models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons // The Platelets Physiology and Pharmacology / Ed. G.L.Longenecker.— New York, 1985.— P.308—339.

Поступила 13.01.98.