К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗИ АКТИВНОСТИ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И МЕДИАТОРОВ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Узбекова Н. Р., Хужамбердиев М. А., Таштемирова И. М.

Цель. Изучение взаимосвязи функционального состояния симпатико-адреналовой системы (САС) и медиаторов иммунных нарушений при метаболическом синдроме (МС).

Материал и методы. Обследовано 55 пациентов (возраст от 35 до 57 лет, в среднем — 46,7 ± 2,1 года), из которых у 30 выявлен МС. У всех больных оценивали состояние углеводного обмена (глюкоза, инсулин натощак); состояние липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП); определяли суточную экскрецию с мочой свободных и конъюгированных форм катехоламинов (КА); активность моноаминоксидазы (МАО); цитокиновый статус — интерлейкины-6 (ИЛ-6), 10 (ИЛ-10), фактор некроза опухолей (ФНО-α).

Результаты. У больных МС отмечено достоверное повышение всех фракций КА, особенно норадреналина (НА). Показатели суммарного НА были максимально повышены как по отношению к другим биогенным аминам, так и к контролю и группе больных АГ. Обнаружена прямая корреляционная связь суточной экскреции НА с ГИ (r=0,67, p<0,01), а также НА с ИМТ (r=0,65, p<0,01). Выявлена прямая корреляционная зависимость суточной экскреции НА с уровнем АД (r=0,62, p<0,01). Параллельно повышению концентрации КА в суточной моче происходило достоверное снижение МАО во всех группах больных. Выявлена обратная корреляция МАО с суточной экскрецией НА у больных МС (r=–0,68, p<0,01). Также отмечено повышение ИЛ-6, ФНО-а у больных МС. Обнаружена прямая корреляция ИЛ-6 с повышенным уровнем АД (r=0,67, p<0,01), уровнем ИЛ-6 и ИМТ (r=0,59, p<0,01), ИЛ-6 и ФНО-а с повышением суточной экскреции НА (r=0,53, p<0,01 и r=0,65, p<0,01, соответственно).

Заключение. Высокая активность САС ведёт к дисбалансу гуморального иммунитета, который играет немаловажную роль в патогенезе МС, являясь маркером прогрессирования заболевания. Это обуславливает необходимость разработки патогенетически обоснованного медикаментозного лечения данной категории больных.

Российский кардиологический журнал 2014, 3 (107): 72-75

Ключевые слова: симпатико-адреналовая система, провоспалительные цитокины, метаболический синдром.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан.

Узбекова Н. Р.* — докторант, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и народной медицины, Хужамбердиев М. А.— д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и народной медицины, Таштемирова И. М.— к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и народной медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tursunov1@ narod.ru

А — адреналин, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГИ — гиперинсулинемия, ДА — дофамин, ДОФА — дезоксифениламин, ИЛ — интерлейкины, ИР — инсулинорезистентность, КА — катехоламины, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МАО — моноаминоксидаза, МС — метаболический синдром, НА — норадреналин, ОХС — общий холестерин, САС — симпатико-адреналовая система, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФНО-а — фактор некроза опухолей.

Рукопись получена 27.09.2013
Рецензия получена 18.11.2013
Принята к публикации 25.11.2013

INTERACTION BETWEEN SYMPATHO-ADRENAL ACTIVITY AND IMMUNE MEDIATORS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Uzbekova N. R., Khuzhamberdiev M. A., Tashtemirova I. M.

Aim. To investigate the interactions between the functional status of sympatho-adrenal system and immune meditators in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 55 patients (age 35–57 years, mean age 46,7±2,1 years) were examined, including 30 individuals with MS. In all participants, the following parameters were assessed: carbohydrate metabolism parameters (fasting glucose and insulin), lipid metabolism parameters (total cholesterol (TCH), triglycerides, high-density lipoprotein CH (HDL–CH), and low-density lipoprotein CH (LDL–CH)), 24-hour urine excretion of free and conjugated catecholamines (CA), monoamine oxidase (MAO) activity, and cytokine status (interleukin-6 (IL-6), IL-10, and tumor necrosis factor α (TNF-α).

Results. MS patients demonstrated a significant increase in all CA fractions, particularly noradrenaline (NA). The total NA levels were elevated, compared both to the levels of other bioactive amines and to the respective levels among controls and hypertensive patients. There was a positive correlation between 24-hour NA excretion and glycemic index (r=0,67, p<0,01), as well as between NA levels and body mass index (BMI) values (r=0,65, p<0,01). Moreover, there was a positive correlation between 24-hour NA excretion and blood pressure (BP) levels (r=0,62, p<0,01). The elevated 24-hour CA excretion was accompanied by a significant reduction in MAO levels across all study groups. There was a negative correlation between MAO and 24-hour NA excretion in MS patients (r= –0,68, p<0,01). These patients also had elevated levels of IL-6 and TNF-α. There was a positive correlation between IL-6 levels and the following parameters: elevated BP (r=0,67, p<0,01), BMI (r=0,59, p<0,01), TNF-α levels (r=0,53, p<0,01), and increased 24-hour NA excretion (r=0,65, p<0,01).

Conclusion: Increased sympatho-adrenal activity disturbs humoral immune response, which is an important pathogenetic marker of MS progression. This emphasises the need for pathogenetically sound strategy of pharmacological treatment for these patients.

Russ J Cardiol 2014, 3 (107): 72-75

Key words: sympatho-adrenal system, proinflammatory cytokines, metabolic syndrome.

Andizhan State Medical University, Andizhan, Uzbek Republic.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) идентифицированы как главная причина заболеваемости и смертности. Метаболический синдром (МС) принадлежит к так называемым “болезням цивилизации” и наиболее распространён в экономически развитых странах. Объединяющей основой МС являются первичная инсулинорезистентность (ИР) и связанная с ней системная гиперинсулинемия (ГИ) [1, 2].

В развитии и прогрессировании ИР и ГИ и связанных с ней метаболических расстройств важную роль играют нейрогуморальные нарушения с повышением активности симпатико-адреналовой системы (САС) [2, 3]. Однако в условиях ИР гиперактивация САС приводит к симпатической стимуляции сердца, сосудов, почек и появлению артериальной гипертонии (АГ) [1, 2, 4].

Иммунная и нейрогуморальная системы тесно связаны между собой [5, 6]. Взаимодействие их осуществляется посредством различных типов нервных волокон, которые высвобождают нейромедиаторы (адреналин, норадреналин, серотонин и др.) и активируют специфические рецепторы клеток-мишеней. Тесное взаимодействие нейрогуморальной и иммунной систем обеспечивает присутствие рецепторов к норадреналину на иммунных клетках [7, 8]. Симпатическая нервная система (СНС) регулирует циркуляцию и пролиферацию лимфоцитов, а также выработку ими иммунокомпетентных клеток и других биологически активных веществ посредством взаимодействия норадреналина с рецепторами иммунных клеток [7, 9].

МС изменяет реактивность иммунной и нейроэндокринной систем и взаимодействия между ними. Исходные иммунодисбалансы у этих больных затрудняют формирование адекватного иммунного ответа. Известно, что нарушение взаимодействия нейрогуморальной и иммунной систем организма может способствовать ухудшению и прогрессированию МС [6, 8, 9, 13]. Эндогенные катехоламины способны стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов и ингибировать выработку противовоспалительных цитокинов [9]. Катехоламины опосредованно, через β-адренорецепторы, способны ингибировать продукцию главного антивоспалительного цитокина — интерлейкина-10 (ИЛ-10). Провоспалительный эффект может вызывать НА путём активации α-адренорецепторов [6, 10].

Изучение роли САС и иммуновоспалительных реакций при МС и их взаимодействие позволит глубже понять патогенез МС, что будет способствовать разработке патогенетических подходов к его лечению.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование было включено 55 пациентов (возраст от 35 до 57 лет, средний — 46,7±2,1 года), из которых у 30 больных выявлен МС. У всех больных оценивали состояние углеводного обмена (глюкоза натощак, инсулин натощак); состояние липидного обмена (общий холестерин — ОХС, триглицериды — ТГ, ЛПВП, ЛПНП); ИР вычисляли по индексу HOMA. В комплекс обследований включали ЭКГ, ЭхоКГ. Индекс массы тела вычисляли по формуле Кетле.

Забор мочи и крови для анализов проводили на 1-е сутки поступления в стационар до начала лечения. Биологически активные амины определяли по суточной экскреции с мочой свободных и конъюгированных форм катехоламинов (КА) флюорометрическим методом в модификации Э. Ш. Матлиной (1965). Определение активности моноаминоксидазы (МАО) в сыворотке крови проводили по колориметрическому методу А. В. Балаклевского (1976).

Для определения цитокинового статуса изучали концентрацию провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей-а (ФНО-α) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО “Цитокин” (Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе “Human” (Германия) в институте иммунологии (Ташкент) АН Республики Узбекистан.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica.

Результаты и обсуждение

Все больные были рандомизированы на три большие группы: I группу — контроль составили 20 здоровых лиц в возрасте 35–50 лет; II группу составили 25 больных с диагнозом артериальная гипертония (АГ) II–III стадии, III группу составили 30 больных с диагнозом МС.

При изучении суточной экскреции свободных и коньюгированных форм КА и ДОФА у больных АГ отмечено статистически достоверное увеличение экскреции суммарного адреналина (А) на 52,7%, что выше значений контрольной группы в 2,1 раза ($p<0,01$). Наивысшие показатели уровня экскреции А отмечены у группы больных МС, что на 61,1% и соответственно в 2,6 раза выше показателей контроля ($p<0,001$). Таким образом, наиболее высокие показатели суммарного А зарегистрированы в III группе (табл. 1).

Суточная экскреция всех форм норадреналина (НА) была также достоверно повышена во II и III группах. Так, содержание суммарного НА у больных АГ повышено на 63,2%, что в 2,6 раза выше показателей контроля ($p<0,001$). Показатели суммарного НА

Таблица 1

Показатели суточной экскреции катехоламинов (КА) у здоровых и больных АГ и МС (мкг/сут)

Показатели / Группы		Здоровые (n =20)	Больные АГ (n=25)	Больные МС (n=30)
Адреналин	свободный	4,29±0,33	8,9±0,38	11,3±0,45
	конъюгированный	3,9±0,35	8,4±0,32	9,72±0,36
	суммарный	8,13±0,67	17,3±0,70*	21,02±0,81*
Норадреналин	свободный	8,1±0,31	21,3±0,63	27,6±0,68
	конъюгированный	7,15±0,36	20,1±0,71	28,9±0,81
	суммарный	15,25±0,67	41,4±1,78*	56,5±1,48*
Дофамин	свободный	176,0±9,07	149,5±8,30	149,9±8,75
	конъюгированный	187,0±7,30	186,4±7,20	199,1±9,2
	суммарный	363,0±16,40	335,9±15,60**	349,0 ±17,95**
ДОФА		41,83±2,47	78,8±3,60*	86,8±2,71*

Примечание: * — достоверность различий между показателями p<0,001, ** — достоверность различий между показателями p<0,05.

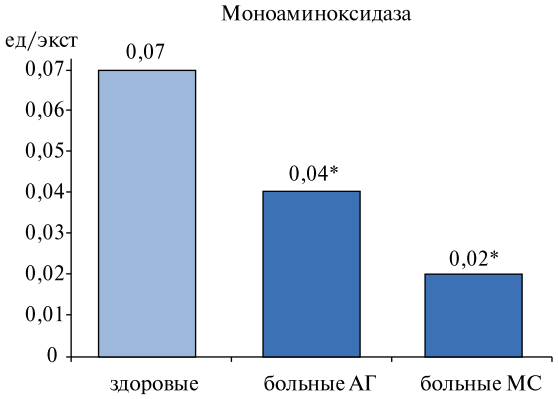

Рис. 1. Активность моноаминоксидазы (МАО) у здоровых и больных АГ и МС.
Примечание: * — различий между показателями p<0,001.

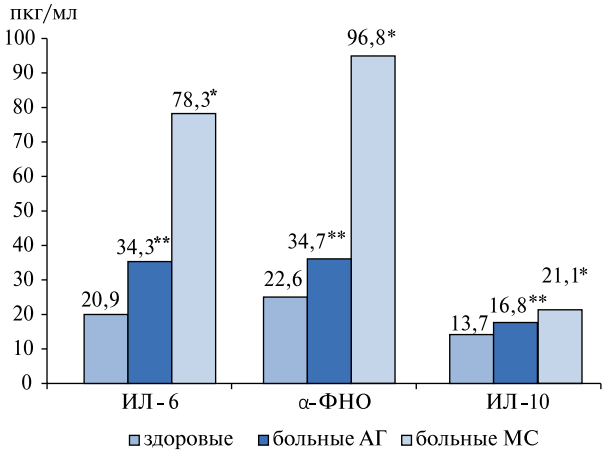

Рис. 2. Показатели содержания иммуноцитокинов у здоровых, больных АГ и МС.
Примечание: * — достоверность различий между показателями p<0,001; ** — достоверность различий между показателями p<0,01.

в группе больных МС оказались максимально повышенными как по отношению к другим биогенным аминам, так и выше показателей контроля на 73,0% (в 3,7 раза) (p<0,001). Таким образом, уровень суммарного НА в III группе оказался наивысшим (табл. 1).

Подтвердились данные о значимости инсулинемии в активации САС у больных МС [3, 4]. Обнаружена прямая корреляционная связь суточной экскреции НА с ГИ (r=0,67, p<0,01), а также НА с индексом массы тела (r=0,65, p<0,01). Выявлена прямая корреляционная зависимость суточной экскреции НА с уровнем АД (r=0,62, p<0,01). Определялась прямая корреляция суточной экскреции НА с уровнем ТГ (r=0,59, p<0,001) и обратная корреляционная зависимость повышенного уровня НА с ЛПВП (r=–0,64, p<0,01).

Выделение дофамина (ДА) у данной категории больных существенно не изменялось как по отношению к группе контроля, так и относительно других групп. Так содержание суммарного ДА у больных АГ понижено на 8,1% (p>0,05) по сравнению с показателями контроля. Результаты ДА у больных МС также выявили тенденцию к незначительному понижению показателей (табл. 1).

Уровень ДОФА был умеренно повышен у II группы больных АГ на 46,9%, что в 1,8 раза выше показателей контрольной группы (p<0,01). Показатели группы больных МС составили 86,8±2,71мкг/сут., что на 51,8% выше показателей контроля (p<0,01) (табл. 1).

Исследования активности каталитического фермента дезаминирования биогенных аминов моноаминоксидазы (МАО) выявили, что параллельно повышению концентрации КА в суточной моче происходило достоверное снижение показателей МАО во всех группах больных: от умеренного (II группа на — 42,9%; в 1,75 раза), до резко выраженного (III группа –на 71,5%; в 3,5 раза) (рис. 1).

Выявлена обратная корреляция МАО с суточной экскрецией всех фракций КА и особенно НА у больных МС (r= –0,68, p<0,01).

Иммунная система реагировала дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. Во всех группах больных отмечено повышение всех провоспали-

тельных цитокинов. Так, ИЛ-6 повышался от умеренного (II группа — на 64,0%) до резкого (более чем в 3,7 раза) повышения у больных МС ($p<0,001$). Максимальные повышения отмечены у ФНО-α в группе больных МС — до 96,8±9,6 пкг/мл (в 4,3 раза, $p<0,001$). Противовоспалительный ИЛ-10 имел лишь тенденцию небольшого повышения как у больных АГ (на 24,5%), так и у больных МС (в 1,7 раза по сравнению с контролем). По-видимому, это связано с различным иммунологическим ответом на хронический воспалительный процесс, протекающий в сосудистой стенке при данных заболеваниях (рис. 2) [9, 10].

У больных МС обнаружена положительная корреляционная связь между ИЛ-6 и повышенным уровнем АД ($r=0,67$, $p<0,01$), уровнем ИЛ-6 и индексом массы тела ($r=0,59$, $p<0,01$). Выявлена также положительная корреляционная взаимосвязь уровней ИЛ-6 ($r=0,53$, $p<0,01$) и ФНО-а ($r=0,65$, $p<0,01$) с повышением суточной экскреции НА.

Проблема функционального состояния САС у больных МС, её взаимосвязь с другими кластерами заболевания, в частности с иммунной системой, стала в последние годы предметом обсуждения [2, 5, 11]. САС и иммунная система тесно связаны между собой. ГИ ведёт к значительному росту активности СНС и, в первую очередь, САС [3, 9,12]. В условиях ИР гиперактивация СНС приводит к появлению АГ и развитию МС за счёт симпатической стимуляции сердца, сосудов, почек [4, 11, 12]. С другой стороны, эндогенные КА способны стимулировать выработку цитокинов и гуморальный иммунитет [5, 6].

Заключение

МС сопровождается повышением функциональной активности САС, особенно НА. Отмечена прямая корреляционная связь повышения суточной экскреции НА с ГИ, НА с индексом массы тела, НА с уровнем АД, НА с уровнем ТГ и обратная корреляционная зависимость повышения суточной экскреции НА с ЛПВП.

Одновременно у этих же больных отмечено нарушение иммунного ответа с повышением провоспалительных цитокинов — ИЛ-6 и, особенно, ФНО-а. Выявлена прямая корреляционная зависимость повышения уровней ИЛ-6 и ФНО-а с повышением суточной экскреции НА.

Установленные корреляционные взаимосвязи между содержанием КА и ИЛ подтверждают отчётливое влияние активации САС на состояние иммунной системы организма при МС, являясь маркерами прогрессирования заболевания.

Это обуславливает необходимость разработки патогенетически обоснованного медикаментозного лечения данной категории больных.

Литература

1. Stryuk RI, Ciganok NYu. Neurohomoral mechanisms of the pathogenesis of the metabolic syndrome. Cardioligy. 2006; 4:54–9. Russian. (Стрюк Р. И., Цыганок Н. Ю. Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома. Кардиология. 2006; 4:54–9.)
2. Chazova IE, Michka VB. The metabolic syndrome. Moscow: Media Medica. 2008.319 p. Russian. (Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика. 2008. 319 с.),
3. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1083:129–52.
4. Kidambi S, Kpichen JM, Grim CE, et al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. Hypertension. 2007; 49 (3):704.
5. Straznisky NE, Grima MT, Sari CI, et al. The relation of glucose metabolism to left ventriculas mass and function and sympathetic nervous system activity in obese subjects with metabolic syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98 (2):227–37.
6. Zabelina VD, Zemskov VM, Mkrtumian AM, et al. Features of the immune system in patients with metabolic syndrome. Ter. Archive. 2004; 5:66–72. Russian. (Забелина В. Д., Земсков В.М, Мкртумян А. М. и др. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом. Тер. архив. 2004; 5:66–72).
7. Stalinskaya OA. The ratio of immune parameters and vasomotor amines in healthy men. Rus. J. Allergol. 2007, 3:363. Russian. (Сталинская О. А. Соотношение иммунных показателей и вазомоторных аминов у практически здоровых мужчин. Рос. аллергол. журнал. 2007; 3:363).
8. Tentolouris N, Li AT, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1083:129–52.
9. Repin VP. The effect of different concentrations of adrenaline on immune parameters. J. Med. Immunology. 2007; 2–3 (9): 309–10. Russian. (Репина В. П. Влияние различных концентрация адреналина на иммунные показатели. Мед. иммунология. 2007; 2–3 (9):309–10).
10. Paleev NR, Paleev FN. Cytokines and their role in the pathogenesis of heart diseases. Clinical Medicine. 2004; 5:4–12. Russian. (Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца. Клин. медицина. 2004; 5:4–12).
11. Lambert E, Dawood T, Strazhicky N, et al. Association between the sympathetic firing anxiety level in patients with the metabolic syndrome and elevated blood pressure. J. Hypertens. 2010; 28 (3):543–50.
12. Sokolov EI, Mironova E, Zykova AA. Hormone disruption in the metabolic syndrome. Clinical Medicine. 2008; 2:52–6. Russian. (Соколов Е. И., Миронова Е. К., Зыкова А. А. Гормональная дезинтеграция при метаболическом синдроме. Клин. медицина. 2008; 2:52–6).
13. Judkin JS. Infammation, obesity and the metabolic syndrome. Horm. Metab. Res.2007; 39 (10):707–09.