

ИНАКТИВАЦИЯ СЕРТОНИНА У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Ю.Н.СИДЕЛЬНИКОВ, Г.А.СИВОРАКША

Хабаровский медицинский институт

У 150 больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в динамике болезни выявлены гиперсеротонинемия, тромбоцитопения, повышение активности инактивирующих серотонин систем — моноаминоксидазы, церулоплазмينا, серотонинпектического эффекта сыворотки. Однако лишь при легком течении болезни инактивация серотонина оказалась эффективной и значительные нарушения концентрации этого амина в плазме отсутствовали.

Ключевые слова: серотонин, серотонин-инактивирующие системы, геморрагическая лихорадка с точечным синдромом.

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) имеет широкое распространение и занимает значительное место в краевой инфекционной патологии Дальнего Востока России. В предшествующих работах [1-4] обнаружена прямая зависимость между тяжестью течения ГЛПС и содержанием свободного серотонина в плазме: чем тяжелее протекало заболевание, тем выше была концентрация этого амина. Была показана роль гиперсеротонинемии в развитии тяжелых форм острой почечной недостаточности [2] и отека легких у больных ГЛПС [4].

Известно, что в просвете сосудов серотонин проникает в тромбоциты, являющиеся местом его транспорта и хранения, разносится по всему организму и частично депонируется в эндотелиальных, тучных и других клетках организма. В анаэробных условиях, например при ишемии, снижается способность клеток удерживать этот амин. Не захваченный клетками серотонин разрушается печенью и легкими.

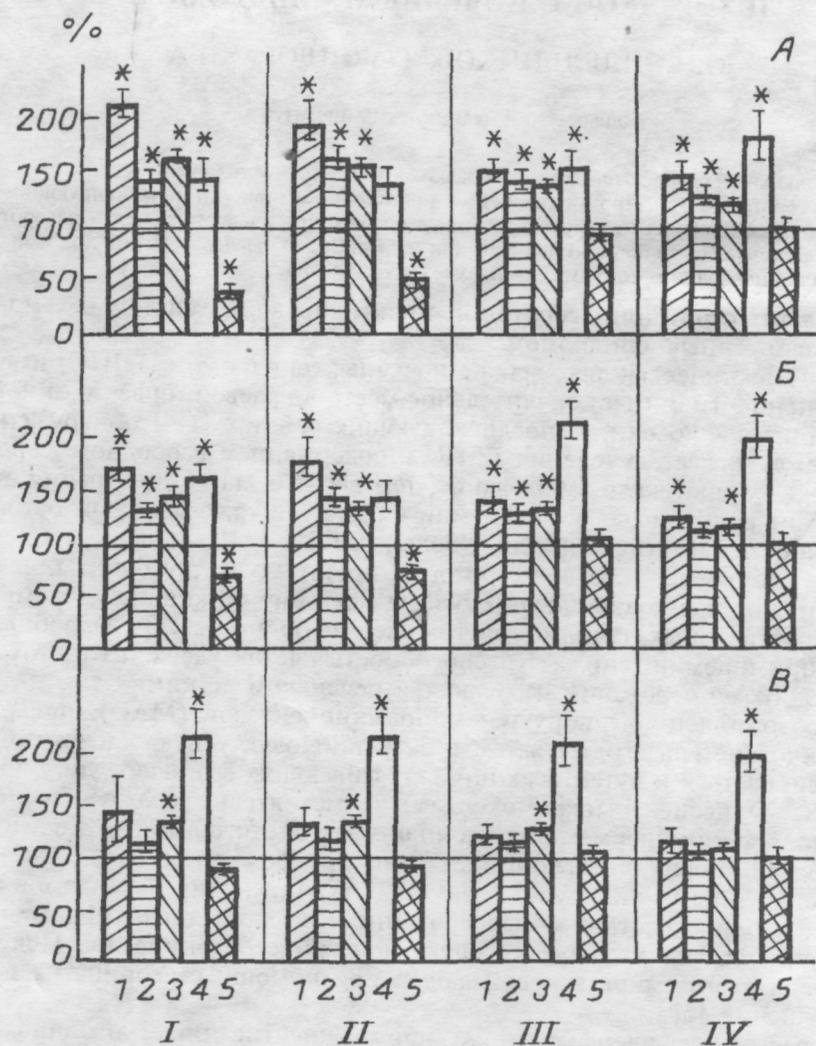
До 50% серотонина инактивируется моноаминоксидазой (МАО), превращающей его в 5-оксииндолацетальдегид, а затем в 5-оксииндолуксусную кислоту. Серотонин может инактивироваться и путем реакций, затрагивающих его оксигруппу при участии церулоплазмينا. Описаны цитохромоксидазный, метилтрансферазный и другие пути его разрушения. К одному из механизмов инактивации этого амина относится его связывание с белками крови — серотонинпектический эффект (СПЭ).

Само существование целой группы надежных дублирующих механизмов подчеркивает тот факт, что последствия гиперсеротонинемии представляют реальную опасность для организма, значительно большую, чем гипосеротонинемия. Искусственное снижение уровня этого амина в крови людей при помощи резерпина не приводит к развитию нарушений [5].

Настоящая работа посвящена изучению системы инактивации серотонина при ГЛПС.

Методика. В настоящей работе представлены результаты обследования 150 больных ГЛПС, в основном молодых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. В течении болезни выделяли 4 основных периода: I — лихорадочный (доолигурический), II — период ранней апирекции (олигурический), III — период ранней реконвалесценции (полиурический), IV — период поздней реконвалесценции. Содержание свободного серотонина в плазме изучали флюорометрическим методом [6] с незначительными изменениями [7]. Концентрацию церулоплазмينا и активность в сыворотке МАО определяли как описано [8] и [7], соответственно. Для изучения пектических свойств сыворотки использовали флюорометрический метод [9]. Предварительный этап обработки крови с целью освобождения от низкомолекулярных веществ диализом мы заменили ускоренным методом гель-фильтрации на сефадексе G = 50 [10]. В работе использовали спектрофлюориметр фирмы "Хитачи". Стандартом служил серотонин-креатинин сернокислый фирмы "Реанал".

Содержание указанных веществ изучили также у доноров, концентрация серотонина в плазме которых составила $0,668 \pm 0,052$ мкмоль/л (60 наблюдений), церулоплазмينا сыворотки — $422,35 \pm 24,21$ мкмоль/л (30 наблюдений), активность МАО сыворотки — $11,19 \pm 1,46$ мкмоль/л/ч (20 наблюдений), уровень тромбоцитов — $233,5 \pm 2,4 \cdot 10^9$ /л (30 наблюдений). СПЭ сыворотки крови 60 доноров был $17,17 \pm 1,28\%$. Полученные результаты представлены на рисунке.



Динамика изменения серотонина и факторов его инактивации у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода болезни (в % по отношению к контролю).

a — тяжелая форма, *б* — среднетяжелая форма, *в* — легкая форма. *I* — лихорадочный период ГЛПС, *II* — период ранней апиреksии, *III* — период ранней реконвалесценции, *IV* — период поздней реконвалесценции. 1 — серотонин, 2 — серотонинопексия, 3 — церулоплазмин, 4 — МАА, 5 — тромбоциты. Звездочка — различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о наличии гиперсеротонинемии на всем протяжении болезни у больных с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС. Наибольшие показатели выявлены в лихорадочном периоде и в периоде ранней апиреksии (в 2 раза выше контроля) у больных с тяжелым течением болезни. При легком течении ГЛПС наблюдалась лишь тенденция к увеличению содержания серотонина в плазме, но статистически достоверного изменения уровня этого амина не обнаружено ни в одном периоде болезни.

Между высоким содержанием серотонина в плазме и способностью сыворотки его связывать отмечена прямая связь ($\rho = 0,84$; $p < 0,001$). Статистически достоверное повышение СПЭ наблюдалось у больных с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС, сохраняясь на достаточно высоком уровне на всем протяжении болезни. Однако, как видно из рисунка, динамика нарастания СПЭ отставала от гиперсеротонинемии. Сле-

дует подчеркнуть, что при легкой форме ГЛПС не отмечалось достоверного изменения содержания серотонина в крови, что не приводило к повышению СПЭ сыворотки.

Активность MAO возрастала у большинства больных, однако наибольшие показатели отмечены в разгаре болезни при легком течении ГЛПС. При остальных вариантах болезни наблюдалось прогрессивное повышение активности MAO; уровень этого фермента оставался высоким и при выписке больных из стационара. Между концентрацией серотонина в плазме и активностью MAO установлена обратная связь ($\rho = -0,83$; $p < 0,001$): нарастание активности MAO сопровождалось снижением концентрации серотонина. Высокой активностью этого фермента, по-видимому, можно объяснить отсутствие значительного нарушения содержания серотонина в плазме больных с легким течением ГЛПС.

Концентрация церулоплазмينا у больных ГЛПС также оказалась повышенной на всем протяжении болезни при всех вариантах течения, а нормализация отмечена лишь в периоде поздней реконвалесценции у больных с легким течением ГЛПС. Наибольший уровень церулоплазмينا обнаружен в разгаре тяжелого течения ГЛПС. Между содержанием серотонина и церулоплазмينا в плазме установлена прямая связь ($\rho = 0,82$; $p < 0,001$).

Гиперсеротонинемия в разгаре болезни (I и II периоды) при тяжелом и среднетяжелом течении ГЛПС сопровождалась тромбоцитопенией, особенно выраженной при тяжелом течении, где количество тромбоцитов было в 2 раза ниже нормы. При легком течении болезни отмечена лишь тенденция к снижению количества тромбоцитов, но статистически достоверные изменения не выявлены на всем протяжении болезни. Между гиперсеротонинемией и тромбоцитопенией отмечена обратная связь ($\rho = -0,73$; $p < 0,001$).

Таким образом, гиперсеротонинемия при ГЛПС не только связана с развитием гиперергии [1], но и обусловлена тромбоцитопенией, а также снижением способности тромбоцитов и других клеток удерживать серотонин в связи с развитием гипоксии тканей у больных ГЛПС [11]. Избыточное появление свободного серотонина в плазме является пусковым механизмом для активации систем обезвреживания этого биологически активного вещества, однако лишь у больных с легким течением заболевания эта активация оказывается эффективной — уровень серотонина в плазме повышается кратковременно и быстро возвращается к исходному уровню.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Ковальский Г.С., Сидельников Ю.Н. // Клин. мед. — 1987. — Т. 65, N 8. — С. 96-99.
- 2 Сидельников Ю.Н., Сивораक्षा Г.А. // Урол. и нефрол. — 1990. — N . — С. 46-48.
- 3 Сидельников Ю.Н., Анисимова Н.И. // Тер. арх. — 1991. — Т. 63, N 11. — С. 68-70.
- 4 Сидельников Ю.Н., Ковальский Г.С., Сивораक्षा Г.А. // Клин. мед. — 1992. — Т. 70, N 2. — С. 98-100.
- 5 Чернов Г.А., Орлова Л.Д. // Пробл. гематол. — 1960. — Т. 5, N 2. — С. 21-28.
- 6 Соминский В.И., Кузнецова В.А., Санжура Т.С. и др. // Лаб. дело. — 1982. — N 2. — С. 104-106.
- 7 Сивораक्षा Г.А., Сидельников Ю.Н. // Там же. — 1991. — N 2. — С. 51-54.
- 8 Тен Э.В. // Там же. — 1981. — N 6. — С. 334-335.
- 9 Чуйко М.П., Каплунова Т.А. // Лаб. дело. — 1982. — N 7. — С. 36-38.
- 10 Комиссарова И.В., Френкель И.Д. // Лаб. дело. — 1975. — N 1. — С. 4-6.
- 11 Сидельников Ю.Н., Обухова Г.Г. // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, N 4. — С. 47-49.

INACTIVATION OF SEROTONIN IN PATIENTS WITH EPIDEMIC HEMORRHAGIC FEVER

Yu.N.Sidelnikov, G.A.Sivoraksha

Khabarovsk School of Medicine

In 150 patients with epidemic hemorrhagic fever hyperserotoninemia, thrombocytopenia, increase in the activity of monoamine oxidase, ceruloplasmin and serotonin peptic effect were found. However only during mild cases of the disease inactivation of serotonin was effective and changes of its concentration in plasma were absent.

Key words: serotonin, serotonin-inactivating systems, epidemic hemorrhagic fever.