

НЕЙРОПЕПТИД «Р» И РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ШАХТЕРОВ КАЛИЙНЫХ РУДНИКОВ

Радкевич Ж.И., Пинчук А.Ф., Радкевич А.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

3-я кафедра внутренних болезней;

УЗ «Солигорская ЦРБ», поликлиника ОАО «Беларуськалий», г. Солигорск

В современном социуме хронический стресс может лежать в основе повышения заболеваемости депрессией, атеросклерозом, играть существенную и независимую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Одним из механизмов перечисленных нарушений является провокация провоспалительного ответа лейкоцитов посредством высвобождения цитокинов в ответ на длительное стрессорное воздействие (7, 9). Работа шахтера относится к категории экстремальных условий труда и связана с систематическим воздействием комбинации физических и психоэмоциональных стресс-факторов. Устойчивость организма к повреждениям в условиях стресса определяется соотношением активности стресс-системы и стресслимитирующих систем. Одним из регуляторных стресслимитирующих факторов, оказывающих влияние на активность стресс-системы является эндогенный нейропептид – вещество «Р» (субстанция «Р») (4). Содержание вещества «Р» в крови человека и влияние его концентрации на различные функции организма в литературных источниках освещено недостаточно, имеющиеся сообщения неоднозначны и противоречивы. Наряду с тем, что нейропептид «Р» рассматривается как стресслимитирующий фактор на центральном уровне, в современной литературе существуют представления о роли его, как индуктора ранних локальных и системных защитных реакций при воспалении и повреждении тканей, нейрофизиологическом регуляторе тканеспецифического синтеза лимфоцитов определенного типа. Экспериментальные исследования показали, что вещество «Р» способно индуцировать образование и стимулировать высвобождение из клеток крови цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 (2), которым придается наибольшее значение в процессе иммунного воспаления при атеросклерозе и инсулиннезависимом диабете.

Цель исследования - изучить воздействие долговременных стрессоров на состояние углеводного обмена, некоторые параметры биохимической регуляции у мужчин, установление корреляционных взаимоотношений между показателями сердечно-сосудистой, эндокринной систем и сывороточной концентрацией нейропептида «Р».

Материал и методы. Обследованы 202 трудоспособных мужчины в возрасте от 22 до 59 лет. Основная группа (1): 126 (62,4 %) подземных горнорабочих калийных рудников основных шахтных специальностей среднего возраста $39,27 \pm 0,76$ лет со средним стажем работы в подземных условиях – $14,97 \pm 0,76$ лет. Группа сравнения (2): 40 (19,8 %) наземных рабочих, занятых тяжелым физическим трудом (ТФТ). Группа контроля (3): 36 (17,8 %) мужчин, занятых в различных сферах трудовой деятельности, исключая тяжелый физический труд. Группы были сопоставимы по данным первичного клинического осмотра и антропометрическим показателям, все обследуемые считали себя здоровыми. Оценка состояния углеводного обмена включала определение индекса массы тела (ИМТ), концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке венозной крови натощак, вычисление индексов Caro (отношение уровня глюкозы (ммоль/л) к уровню ИРИ (мкЕд/мл) натощак) и НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) – отношение произведения ИРИ (мкЕд/мл) и глюкозы (ммоль/л) натощак к 22,5. Значения индексов $Caro \leq 0,33$, $НОМА-IR \geq 2,7$ считали критериями инсулинорезистентности. Для гормональных исследований применяли радиоиммунологический конкурентный анализ. Содержание вещества «Р» определялось методом конкурентного иммуноферментного анализа с набором EIA-1634 DRG (Германия) чувствительностью 0,2 нг/мл. Для изучения структурных и гемодинамических параметров сердца использовали эхокардиографию на аппарате Vivid 3 (General Electric). Для оценки геометрической модели левого желудочка (ЛЖ) вычисляли индекс массы миокарда (ИММ_{ЛЖ}), индекс относительной толщины стенок в диастолу (ИОТ_{диаст.}). Для оценки толерантности к физической нагрузке проводили тредмил-тест (Siemens). Спектрофотометрическим методом исследовали активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы; концентрацию малонового диальдегида (МДА) в гемолизатах цельной крови.

Для обработки данных использовали статистические пакеты Excel, Biostat 4.03. Рассчитывали средние значения показателей (M), ошибку репрезентативности (m). Достоверность различия величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Для определения связи между явлениями использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Данные представлены как среднее арифметическое ± ошибка репрезентативности (M ± m).

Результаты. Установлено, что уровень гликемии, ИРИ, показатель НОМА-IR у рабочих ТФТ были выше, чем в контрольной группе при $p < 0,05-0,001$. Индекс Caro в группе 1 – ниже, чем в группе контроля при $p < 0,01$ (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели углеводного обмена у шахтеров калийных рудников, наземных рабочих тяжелого физического труда и лиц контрольной группы

| Параметры (M±m) | Группа 1, n = 64 | | Группа 2, n = 18 | | Группа 3, n = 27 | |
|--|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|-------|
| | Абс. | Отн. | Абс. | Отн. | Абс. | Отн. |
| Гликемия, ммоль/л | 5,57±0,16* | | 5,66±0,28* | | 5,01±0,18 | |
| ИРИ натошак, пмоль/л | 50,55±4,23*** | | 65,8±11,98*** | | 27,83±1,15 | |
| НОМА-IR в баллах | 2,26±0,25** | | 3,0±0,45*** | | 1,02±0,08 | |
| Индекс Саго | 0,98±0,05** | | 1,00±0,14 | | 1,20±0,04 | |
| ИМТ, кг/м ² | 25,98±0,43 | | 27,20±0,91 | | 25,68±0,46 | |
| Признак | Абс. | Отн. | Абс. | Отн. | Абс. | Отн. |
| Доля лиц с уровнем гликемии ≥6,7 ммоль/л | 10 | 15,6 % | 3 | 16,7 % | 2 | 7,4 % |
| Доля лиц с баллом НОМА-IR ≥2,7 | 8 | 12,5 % | 3 | 16,7 % | 0 | 0 % |
| Доля лиц с индексом Саго ≤0,33 | 0 | 0 % | 1 | 5,6 % | 0 | 0 % |

Примечание – * – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Значения показателей сывороточного уровня вещества «Р» в исследуемых группах колебались в пределах от 43,86 нг/мл до 534,48 нг/мл. Среднее значение концентрации субстанции «Р» у шахтеров ($238,56 \pm 18,92$ нг/мл, $n=30$) было выше, чем в группе 3 ($153,67 \pm 17,1$ нг/мл, $n=8$) при $p < 0,05$. Между группой 2 ($226,22 \pm 44,94$ нг/мл, $n=13$) и другими группами не установлено статистически значимых различий.

Выявлена корреляционная связь между концентрацией субстанции «Р» у лиц ТФТ и следующими параметрами: уровнем МДА в гемолизатах эритроцитов ($r=0,63$; $p < 0,01$), инсулинемией ($r=0,54$; $p < 0,001$), значением НОМА-IR ($r = 0,52$; $p < 0,01$), уровнем САД в покое ($r=0,53$; $p < 0,001$), среднего АД при субмаксимальной физической нагрузке ($r=0,38$; $p < 0,05$), гликемией ($r=0,36$; $p < 0,001$), значениями ИОТ_{диаст.} ($r = 0,34$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,33$; $p < 0,05$), слабая связь – с возрастом мужчин ($r=0,27$; $p < 0,05$). Обратная средняя значимая связь установлена между уровнем субстанции «Р» и продолжительностью тредмил-теста ($r=-0,51$; $p < 0,001$), значением метаболических единиц (МЕ) по результатам тредмил-теста ($r=-0,43$; $p < 0,001$), активностью СОД ($r=-0,48$; $p < 0,05$), индексом Саго ($r=-0,44$; $p < 0,05$), уровнем кортизола ($r=-0,38$; $p < 0,05$), общего тестостерона ($r=-0,32$; $p < 0,05$).

Учитывая межгрупповые различия и корреляционные взаимоотношения показателей, мы полагаем, что вещество «Р» является фактором регуляции

метаболических процессов и системных гемодинамических реакций в условиях стресса, а также вовлечено в механизмы снижения чувствительности тканей к инсулину и развития метаболического синдрома. Можно предположить, что стресс-индуцированное увеличение уровня нейропептида в крови, призванное предотвратить чрезмерную гипертензивную реакцию на стресс, может быть одновременно звеном, связывающим воспаление, развитие инсулинорезистентности и прогрессирование атеросклероза. Известно, что пептидные нейрогормоны могут секретироваться не только в гипоталамусе, но во всей центральной и периферической нервной системе. Под влиянием хронического стресса активация любого из известных источников нейропептида может приводить к увеличению сывороточного уровня вещества «Р» и, вероятно, индуцировать выделение, а также опосредовать действие «провоспалительных» цитокинов. Развитие локального и системного хронического нейроиммунного воспаления может способствовать нарушению углеводного обмена, прогрессированию атеросклероза, развитию других патологических состояний. Увеличение сывороточного уровня нейропептида может происходить в ответ на развитие ассоциированных состояний, являясь одним из механизмов адаптации к хроническому стрессу, а также может быть причинным фактором выявленных в настоящем исследовании метаболических нарушений. Природа этих взаимоотношений пока сложна для понимания. В доступной литературе мы не нашли такой информации, также не встретили сообщений о связи концентрации нейропептида в периферической крови с его содержанием в ЦНС, где он играет роль стресслимитирующего фактора (4).

Помимо известной способности индуцировать высвобождение цитокинов клетками крови, регуляторная роль субстанции «Р» в воспалении может быть связана со способностью пептида противодействовать ингибированию глюкокортикоидами иммунных клеток и подавлению продукции провоспалительных цитокинов, о чем свидетельствует установленная нами отрицательная корреляционная зависимость между концентрациями вещества «Р» и кортизола. Цитокины способны индуцировать острофазовые реакции, обладая не только локальным, но и системным эффектом. ИЛ-1 и ИЛ-2 угнетают индуцируемый гонадотропином синтез тестостерона (2), что косвенно согласуется с результатами корреляционных взаимоотношений, полученных в нашем исследовании.

Существует мнение, что при острой коронарной патологии триггер воспаления необязательно может находиться в одиночной инфарктсвязанной атеросклеротической бляшке, а острый коронарный синдром может быть проявлением генерализованной реакции (10). При хроническом стрессе

подобная реакция может быть опосредована увеличением уровня нейропептида в крови.

Выявленные в исследовании межгрупповые различия показателей углеводного обмена свидетельствуют о снижении чувствительности тканей к инсулину у рабочих ТФТ по сравнению с мужчинами контрольной группы. Средние значения ИМТ, а также доля лиц с неполным набором критериев метаболического синдрома в группах не различались при сравнении. Следовательно, выявленные нарушения и достоверное увеличение показателей инсулинорезистентности связаны с производственной деятельностью, то есть возникают в результате хронического воздействия физического стресс-фактора у наземных рабочих и комбинированных стресс-факторов у шахтеров. Механизмы, лежащие в основе инсулинорезистентности, включают в себя нарушения секреции инсулина, дисфункцию инсулиновых рецепторов, а также повреждение пострецепторного сигнального пути. Факторами, вызывающими и поддерживающими эти нарушения может быть эктопическое накопление свободных жирных кислот, нарушение вязкости и структурной организации плазматических мембран клеток, изменение состава мышечных волокон и др.

(5). Роль парасимпатической нервной системы в стресс-реакции изучена недостаточно, однако экспериментальными исследованиями последних лет было установлено существование нервнопроводникового пути гипоталамической регуляции инсулинсекретирующей функции поджелудочной железы (1). Этот путь начинается от нервных клеток паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, переключается синаптически в продолговатом мозге на нейроны дорсального ядра вагуса и достигает в составе волокон блуждающего нерва островков поджелудочной железы. Блуждающие нервы содержат в себе как эфферентные, так и афферентные волокна. В настоящее время известно, что аксоны чувствительных нервов помимо центростремительных свойств обладают еще и эфферентной функцией благодаря способности выделять субстанцию «Р» и другие медиаторы воспалительного процесса. Подобная реакция, может наблюдаться при устойчивом стрессе и неадекватной реакции его преодоления (8). Известно также, что нейропептид «Р» обнаружен во многих органах, в том числе в островках Лангенгарса, куда он может высвобождаться из периферических нейросекреторных клеток, оказывать влияние на секреторную активность клеток островкового аппарата, а также поступать непосредственно в микроциркуляторное русло. До настоящего времени неизвестны точные этиологические и иницирующие факторы аутоиммунной агрессии против панкреатических островков при диабете I типа. Большой вклад в прояснение этих механизмов внесли работы канадских ученых. Авторы предполагают, что у мышей со спонтанно развившимся

диабетом, имеющим сходство с человеческим диабетом I типа, первым звеном в цепи патологических процессов является молекулярный дефект чувствительных нейронов TRPV1+, иннервирующих поджелудочную железу и несущих субстанцию «Р». Эта субстанция рассматривается как пептид, регулирующий деятельность островков Лангерганса. Недостаток его приводит к напряжению β -клеток, избыточной выработке инсулина, что вызывает растущую инсулинрезистентность тканей организма, а затем атаку иммунной системы на производящие избыток инсулина клетки. В опытах с мышами установлено, что полное уничтожение дефектных нервных окончаний железы может предотвратить развитие болезни у генетически предрасположенного к диабету животного. При этом местное введение субстанции «Р» в поджелудочную железу больного животного приводило к снижению аутоиммунной агрессии, улучшению углеводного обмена (11). Вместе с тем, существуют сведения, что вазодилататорные эффекты вещества «Р» опосредованы действием оксида азота, которому придается определенное значение в деструкции β -клеток при сахарном диабете (3,6).

Результаты исследования (прямая связь уровня вещества «Р» с показателями углеводного гомеостаза, обратная – с уровнем кортизола) дают основания полагать, что изменение инсулинсекреторной функции поджелудочной железы при хроническом стрессе может реализоваться посредством «паравентрикуло-вагусного пути» за счет нарушения высвобождения субстанции «Р» из вегетативно-чувствительных волокон блуждающего нерва. Дисфункция этого нервнопроводникового пути в результате хронической стрессовой активации гипоталамуса может повлечь качественные и количественные нарушения секреции инсулина. При устойчивом стрессе нарушения секреции нейропептида «Р» из терминалей афферентных нейронов в межклеточное пространство и соединительнотканную строму органов, в том числе поджелудочной железы, может инициировать локальный и системный провоспалительный эффекты, провоцировать аутоиммунную агрессию против панкреатических островков, влиять на секрецию глюкокортикоидов. Выявленные нами неблагоприятные изменения сердечно-сосудистых параметров и показателей гомеостаза, ассоциированные с увеличением сывороточной концентрации вещества «Р» следует рассматривать как нейроиммуноэндокринную реакцию, возникающую в результате хронической стрессовой активации гипоталамуса.

Стресс-индуцированная дисфункция пептидергического звена автономной нервной системы может быть причастна к особенностям сердечно-сосудистой патологии шахтеров таких, как повышение болевого порога в миокарде, снижение порога возникновения желудочковых аритмий,

морфологически подтвержденных проявлений коронарного вазоспазма, а также к патогенетическим механизмам диабетической нейропатии (5). В нашем исследовании при проведении пробы с физической нагрузкой выявлена тенденция к учащению случаев безболевого депрессии сегмента ST среди шахтеров ($p>0,05$).

Вывод. Выявленные патофизиологические реакции у обследуемых контингентов являются результатом хронической стрессовой гиперактивации гипоталамуса – центрального звена стресс-системы, а также периферических ее ветвей: гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, симпатико-адреналовой системы, дисфункции парасимпатической нервной системы. Установленные нарушения и неблагоприятные тенденции показателей гомеостаза могут развиваться по механизму нейроиммуноэндокринных нарушений с участием нейропептида «Р». Результаты исследования указывают на вовлечение нейропептида «Р» в единые механизмы сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, возникающих у обследуемых лиц под влиянием хронического стресса, перспективность данного направления исследований для уточнения этих механизмов, разработки патогенетически обоснованных методов терапии.

Литература

1. Акмаев, И.Г. Морфологические исследования в структуре ГУ эндокринологический научный центр РАМН / И.Г.Акмаев // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 6.
2. Инюшкин, А.Н. Иммунонейроэндокринные взаимодействия / А.Н. Инюшкин, Н.А. Меркулова. – Самара, 1999. – 71 с.
3. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окорочков. – М.: Мед. лит., 2000. – Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. – 576 с.
4. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24 – 31.
5. Субстанция «Р» как регулятор метаболических и системных гемодинамических реакций при хроническом воздействии стрессогенных факторов / Ж.И. Радкевич (и др.) // Медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 26 - 32.
6. Эффекторное действие стимуляции и повреждения капсаицин-чувствительных афферентных нейронов / В.К. Спиридонов (и др.) // Бюл. СО РАМН. – 2004. – Т. 112, № 2. – С. 135 – 140.
7. Chronic Interpersonal Stress Predicts Activation of Pro- and Anti-

Inflammatory Signaling Pathways 6 Months Later / E. Gregory (et. al.) // Psychosomatic Medicine. – 2009. – Vol. 71 – P. 57-62.

8. Heine, H. Gesundheit – Krankheit – Stress / H. Heine // Biol. Med. – 1997. – № 5. – S. 200 – 204.

9. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events / W. Jiang (et. al.) // Journal of the American Medical Association. – 1996. – Vol. 275 – P. 1651-1656.

10. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction / L.G. Spagnoli (et. al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, № 9. – P. 1579 – 1588.

11. TRPV1+ sensory neurons control β cell stress and islet inflammation in autoimmune diabetes / R. Razavi (et. al.) // Cell. – 2006. – Vol. 127, № 6. – P. 1123-1135.