

Роль триптофана и его метаболитов в патогенезе атопического дерматита у больных различных возрастных групп

Попович Ю. А., Федотов В. П.

Запорожский государственный медицинский университет

У 37 больных атопическим дерматитом, среди них 12 – в возрасте 7-14 лет и 25 – в возрасте 15-37 лет, изучены изменения содержания триптофана и его метаболитов (серотонина, 7-оксииндолуксусной кислоты) в сыворотке крови, тромбоцитах и моче. 20 больных были в стабильном состоянии и 17 – в стадии прогрессирования заболевания. Установлены нарушения серотониновой ветви периферического метаболизма триптофана (сыворотка крови, тромбоциты, моча). В стабильном состоянии кожи наблюдалось подавление серотониновой ветви метаболизма в сыворотке крови. При обострении дерматоза было более выражено подавление серотониновой ветви метаболизма и повышение содержания серотонина в тромбоцитах.

Ключевые слова: триптофан, серотонин, атопический дерматит, сыворотка, моча, тромбоциты, возраст.

Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся высыпаниями, зудом и сухостью кожи, которое развивается у лиц с генетической склонностью к атопии, имеет возрастные особенности клинических проявлений и характеризуется повышением уровня сывороточного *IgE* и гиперчувствительностью к специфическим и неспецифическим раздражителям. Большой интерес вызывает изучение роли триптофана и его серотониновых метаболитов (серотонин, 7-индолуксусная кислота) в механизмах развития атопического дерматита [1-3].

Триптофан является протеиногенной аминокислотой и входит в состав белков всех известных живых организмов, являясь незаменимой аминокислотой [4, 13]. Серотонин превращается в мелатонин, который обладает антиоксидантным действием и может ингибировать процессы перекисного окисления липидов. 7-индолуксусная кислота – антагонист α -7-никотинового рецептора. Все метаболиты триптофана оказывают как нейротоксическое, так и нейропротекторное действие [1, 5].

В природе триптофан синтезируют микроорганизмы, растения и грибы; при этом триптофан синтезируется через антрапилат. Для человека, как и для всех *Metazoa*, триптофан является незаменимой аминокислотой и должен поступать в организм в достаточном количестве с белками пищи.

Триптофан является биологическим прекурсором серотонина (из которого потом может синтезироваться мелатонин) и ниацина. Часто

гиповитаминоз витамина B_3 сопряжен с недостатком триптофана. Также триптофан является биохимическим предшественником индольных алкалоидов [8, 9, 11].

Триптофан является компонентом пищевых белков и содержится в сыре, рыбе, мясе, бобовых, твороге, грибах, овсе, сушеных финиках, орехах, молоке, йогурте, кукурузе [10, 12].

Триптофан – незаменимая аминокислота, имеет два пути метаболических превращений – серотониновый и кинурениновый. Нарушение синтеза серотонина имеет большое значение для организма, поскольку серотонин:

- стимулирует сокращение гладкой мускулатуры;
- обладает сосудосуживающим действием;
- регулирует артериальное давление, температуру тела, дыхание;
- обладает антидепрессивным действием.

Кроме того, серотонин превращается в мелатонин – гормон эпифиза, регулирующий суточные и сезонные изменения метаболизма организма и участвующий в регуляции репродуктивной функции. Мелатонин обладает антиоксидантным действием и может ингибировать процессы перекисного окисления липидов.

В норме по серотониновому пути окисляется 1 % триптофана. Но важность его очень велика, и нарушения этого пути представляют большую опасность для организма.

Важность серотонина для организма определяется тем, что серотонин:

- облегчает двигательную активность (благо-

даря усилению секреции субстанции *P* в окончаниях сенсорных нейронов путем воздействия на ионотропные метаболитные рецепторы);

- играет, наряду с дофамином, важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза, увеличении секреции пролактина и некоторых других гормонов передней доли гипофиза;

- участвует в регуляции сосудистого тонуса;

- играет важную роль в процессах свертывания крови;

- участвует в процессах аллергии и воспаления:

- 1) повышает проницаемость сосудов;

- 2) усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления;

- 3) увеличивает содержание эозинофилов в крови;

- 4) усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов аллергии и воспаления.

Большое количество серотонина производится в кишечнике. Серотонин играет важную роль в регуляции моторики и секреции в ЖКТ, усиливая его перистальтику и секторную активность. Кроме того, серотонин играет роль фактора роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов, усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. Сами бактерии толстой кишки также способствуют секреции серотонина кишечником, поскольку они могут декарбоксилировать триптофан [1, 4, 13].

Цель исследования – анализ изменений содержания триптофана и его метаболитов в сыворотке крови, тромбоцитах и моче у больных atopическим дерматитом двух возрастных групп в различных стадиях дерматоза.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 37 больных atopическим дерматитом, из них 12 – в возрасте 7-14 лет и 25 – в возрасте 15-40 лет, причем 17 – в стадии прогрессирования заболевания и 20 – в стабильном состоянии.

Сыворотка крови и моча исследовалась после двухдневной диеты (исключались продукты, богатые триптофаном и серотонином, – шоколад, бананы, орехи, ананасы, баклажаны, помидоры). Забор венозной крови производился утром натощак в две пробирки (для получения сыворотки и тромбоцитов). Сбор мочи произво-

дился в течение суток в стерильную посуду с добавлением 20 мл толуола. Полученные образцы подвергались стандартной обработке и хранению (при -70°C). Для получения тромбоцитов из собранной крови приготавливали богатую тромбоцитами плазму по методике Андерсона и соавт. [5]. Триптофан и его метаболиты разделялись на системе высокопроизводительной жидкостной хроматографии с переключением колонок (*HPLC-725 CALL*, Tosor Corp, Япония) и измерялись методом селективной флуориметрической детекции с использованием флуориметра Шамадзу *RF-10AXL* (Япония). Использовали реактивы фирм Beckman и Sigma (США). Анализ производился по методике Сигала и соавт. [14] с модификацией Биркрофта и соавт. [6].

Данные представлялись как среднее \pm стандартная ошибка. Для сравнения средних применялся критерий Стьюдента. Кроме того, определялся коэффициент корреляции Пирсона *r*.

Анализ полученных результатов. Средний уровень триптофана составил:

- в сыворотке крови – $92,4 \pm 1,42$ мкмоль/л и был повышен (в контроле – $80,1 \pm 0,65$ мкмоль/л);

- в моче – $184,5 \pm 0,92$ мкмоль/л (в контроле – $163,07 \pm 0,78$ мкмоль/л).

Следует отметить, что наиболее существенное повышение триптофана было у больных старшей группы.

В то же время уровень серотонина:

- в сыворотке крови снижался до $0,52 \pm 0,01$ мкмоль/л (в контроле – $0,72 \pm 0,01$ мкмоль/л);

- в моче повышался до $1,14 \pm 0,06$ мкмоль/л (в контроле – $0,78 \pm 0,03$ мкмоль/л).

Уровень 7-индолуксусной кислоты:

- в сыворотке крови соответствовал показателям здоровых людей и составил $0,045 \pm 0,002$ мкмоль/л;

- в моче был снижен до $18,2 \pm 1,14$ мкмоль/л (в контроле – $27,48 \pm 0,75$ мкмоль/л).

Все показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$) и были более наглядными у больных старшей возрастной группы ($\chi^2 = 5,18; p < 0,05$).

Концентрация серотонина тромбоцитов увеличивалась до $2,19 \pm 0,12$ мкмоль/л (в контроле – $1,66 \pm 0,03$ мкмоль/л).

В стадии обострения уровень серотонина в сыворотке не уменьшается ($0,68 \pm 0,03$ мкмоль/л против $0,72 \pm 0,01$ мкмоль/л – в контроле). Однако статистически значимо ($p \leq 0,05$) наблю-

далось повышение концентрации серотонина в тромбоцитах ($2,24 \pm 0,08$ мкмоль/л против $1,68 \pm 0,03$ мкмоль/л – в контроле) и в моче ($1,16 \pm 0,07$ мкмоль/л против $0,7 \pm 0,03$ мкмоль/л – в контроле). В то же время концентрация 7-ОИУК в моче была понижена ($21,16 \pm 0,84$ мкмоль/л против $28,6 \pm 0,8$ мкмоль/л – в контроле).

Таким образом, профиль изменений в серотониновой ветви метаболизма, наблюдавшийся в стабильном состоянии, при обострении дерматоза был более выражен в моче; особенно было повышено содержание серотонина в тромбоцитах.

Снижение уровня серотонина в сыворотке крови не связано с дефицитом триптофана или преимущественным потреблением триптофана кинуреновой ветвью метаболизма, поскольку

концентрация его не изменилась.

Понижение уровней серотонина и 7-оксииндолуксусной кислоты (7-ОИУК) свидетельствует о подавлении при атопическом дерматите серотониновой ветви триптофанового метаболизма.

Понижение уровня 7-ОИУК и повышение содержания серотонина в моче свидетельствуют о нарушении нормального профиля экскреции серотонина и его метаболита, поскольку в норме в мочу экскретируется в основном 7-ОИУК, а не серотонин; однако это происходит не за счет их концентраций в сыворотке крови. Не обнаружилось корреляции между уровнями:

- серотонина в сыворотке и моче;
- 7-ОИУК в сыворотке и моче;
- серотонина в сыворотке и 7-ОИУК в моче.

Выводы

1. Проведенные исследования показали, что у больных атопическим дерматитом, особенно у старшей возрастной группы, наблюдались нарушения обмена триптофана и его метаболитов, что проявлялось в подавлении серотониновой ветви метаболизма в сыворотке крови и в моче.

2. В стабильном состоянии подавляется серотониновая ветвь метаболизма в сыворотке крови, изменяется профиль экскреции серотонина и 7-ОИУК в мочу.

3. Некоторые нарушения метаболизма триптофана (например, повышение содержания серотонина в тромбоцитах) более существенно проявлялись в период обострения атопического дерматита.

4. Эти изменения обмена триптофана и его метаболитов оказывают существенное влияние на механизмы развития атопического дерматита и требуют соответствующей терапевтической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – М: Медицина, 2005. – 726 с.
2. Идентификация аминокислот, входящих в состав кожи человека, с помощью спектров диапазона 0,05-1,2 ТГц / А. А. Езерская, М. В. Цурпан, О. А. Смолянский и др. // Науч. техн. вест. информ. технол., механики и оптики. – 2013. – № 2 (84). – С. 50-54.
3. Состояние белкового обмена у больных колоректальным раком и его диагностическое значение для оценки степени тяжести заболевания / В. И. Жуков, Ю. П. Белевцов, Ю. А. Винник и др. // Віст. проблем біол. і мед. – 2011 – Вип. 3. – Т. 3 (89). – С. 60-65.
4. Кулинский В. И. Лекционные таблицы по биохимии. – Иркутск, 1994. – 110 с.
5. Anderson I. M. Determination of serotonin in whole blood, platelet-rich plasma, platelet-poor plasma and plasma ultrafiltrated / I. M. Anderson, F. C. Flibel, D. I. Cohen // Life Sci. – 1987. – Vol. 40, No 11. – P. 1063-1070.
6. Bearcroft C. D. Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid and tryptophan in plasma and urine by HPLC with fluorimetric detection / C. D. Bearcroft, M. J. I. Farthing, D. Petter // Biomed. Chromatogr. – 1995. – Vol. 9. – P. 23-27.
7. Altered tryptophan metabolism in autistic children may lead to the paradox of elevated plasma serotonin and depressed central serotonergic function / A. Boasso, D. Fuchs, S. Spence *et al.* // International meeting for Autism Research. – London, 2008. – P. 17-20.
8. Chungani D. C. Serotonin in autism and pediatric epilepsies // Meut. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. – 2004. – Vol. 10. – P. 112-116.
9. Plasma serotonin in autism / S. H. Connors, K. J. Matteson, I. A. Sega *et. al.* // Pediatr. Neurol. – 2006. – Vol. 35, No 3. – P. 182-186.
10. Central serotonergic hypofunction in autism: results of the 5-hydroxy-tryptophan challenge

- test / J. Croonenberghs, A. Wanters, D. Deboutte *et al.* // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2007. – Vol. 28, No 4. – P. 445-455.
11. *Lapin J. P.* Neurokynerenines (NEKY) as common neurochemical of stress and anxiety / J. P. Lapin // *Ado Exp. Med. Biol.* – 2003. – Vol. 524. – P. 121-125.
12. *Effects* of diagnosis, race and puberty on platelet serotonin / P. A. McBride, J. M. Anderson, M. E. Hertzog *et al.* // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 37. – P. 167-176
13. *Popova. N. K.* From gen to aggression behaviour: the role of brain serotonin / N. K. Popova. // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2008. – Vol. 38, No 5. – P. 411-415.
14. *Seigal R.F.* High-performance liquid chromatography of biogenic amines and metabolites in brain, cerebrospinal fluid, urine and plasma / R.F. Seigal, K. D. Broach, B. Bush // *J. Chromatogr.* – 1986. – Vol. 377. – P. 131-144.

РОЛЬ ТРИПТОФАНА ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ У ПАТОГЕНЕЗІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Попович Ю. О., Федотов В. П.

Запорізький державний медичний університет

У 37 хворих на atopічний дерматит, серед них 12 – у віці 7-14 років і 25 – у віці 15-37 років, вивчено порушення вмісту триптофану та його метаболітів (серотоніну, 7-оксиіндолоцтової кислоти) у сироватці крові, тромбоцитах та сечі. 20 хворих були у стабільному стані і 17 – у стадії прогресування захворювання. Встановлено порушення серотонінової ланки периферичного метаболізму триптофану (сироватка крові, тромбоцити, сеча). У стабільному стані шкіри відмічено пригнічення серотонінової ланки метаболізму у сироватці крові. При загостренні дерматозу було більш виразним пригнічення серотонінової ланки метаболізму і підвищення вмісту серотоніну у тромбоцитах.

Ключові слова: триптофан, серотонін, atopічний дерматит, сироватка, сеча, тромбоцити, вік.

THE ROLE OF TRYPTOPHAN AND ITS METABOLITES IN THE PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Popovich Yu. O., Fedotov V. P.

Zaporizhzhya State Medical University

In 37 patients with atopіc dermatitis, among them 12 were aged 7-14 years and 25 - 15-37 years, the content of tryptophan and its metabolites (serotonin, 7-oxyindoleacetic acid) in the blood serum, platelets and urine was explored. 20 patients were in stable condition and 17 had progression of the disease. The violation of the peripheral serotonin level of tryptophan metabolism (serum, platelets, urine) was indicated. In stable condition of skin, the inhibition of metabolism of serotonin link in blood serum was marked. In acute dermatitis the inhibition of serotonin metabolism and increasing the level of serotonin content in platelets were more pronounced.

Keywords: tryptophan, serotonin, atopіc dermatitis, serum, urine, platelets, age.

Федотов Валерий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО ЗГМУ.

Попович Юлия Александровна – врач дерматовенеролог, г. Киев.

ad900@ua.fm