

Стан показників обміну триптофану у пацієнтів із хворобою Паркінсона

І.В. Богданова

Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

Резюме. У пацієнтів із хворобою Паркінсона залежно від ступеня тяжкості захворювання вивчено активність серотонінового та кінуренінового шляхів обміну триптофану за вмістом серотоніну, мелатоніну, активністю триптофан-2,3-діоксигенази у сироватці крові та за вмістом 5-оксііндолоцтової кислоти, N-метилнікотинаміду в сечі. За отриманими результатами можна зробити висновок, що хвороба Паркінсона характеризується порушенням обміну триптофану, який є передвісником серотонінового та кінуренінового шляхів обміну, захворювання супроводжується зниженою серотонінергічною активністю та підвищеною активністю кінуренінового шляху у разі легкого та середнього ступеня тяжкості. Це дозволяє припустити «кінуренінову гіпотезу» в деяких ланках патогенезу хвороби Паркінсона. В її основі лежить положення про реципрокні взаємовідносини кінуренінового та серотонінергічної систем. При тяжкому стані, навпаки, можливе зниження швидкості обміну триптофану, гальмування кінуренінового шляху його обміну, наслідком чого є суттєве зменшення утворення нікотинамідних коферментів, які беруть участь в окисно-відновних і біоенергетичних процесах, що, можливо, зумовлено тим, що при тяжкому варіанті хвороби до адаптаційних і компенсаторних систем центральної нервової системи пред'являються значні вимоги, але, коли ці вимоги перевищують визначений поріг, відбувається злам компенсаторних механізмів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, обмін триптофану.

Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) характеризується складними структурно-метаболічними механізмами розвитку (Крыжановский Г.Н. и соавт., 2002; Иллариошкин С.Н., 2003; Московко С.П., Московко Г.С., 2007; Wolters E.Ch. et al. (Eds), 2008). Незважаючи на фундаментальність проведених досліджень, багато аспектів патогенезу хвороби залишаються нерозкритими, але на сьогодні зрозуміло, що патогенетичні механізми ХП не можуть бути з'ясованими порушенням лише однієї (дофамінергічної) нейромедіаторної системи (Голубев В.Л., 2007).

Практично відсутні дані про вивчення у пацієнтів із ХП обміну такої амінокислоти, як триптофан та ролі продуктів його метаболізму. При цьому відомо, що ця амінокислота є джерелом утворення нікотинамідних коферментів — НАД (нікотинамідаденідинуклеотид) та НАДФ (нікотинамідаденідинуклеотидфосфат), нікотинаміної кислоти, біогенного моноаміну серотоніну, гормону мелатоніну, які здатні значною мірою впливати на метаболічні процеси у різних органах і тканинах організму (Murray R.K. et al., 1996). Триптофан є незамінною амінокислотою, пул якої поновлюється завдяки триптофану їжі та катаболізму білків. Триптофан, що не використовується для синтезу білків, підлягає обміну за трьома основними шляхами: кінуреніновим, серотоніновим і триптаміновим. За кінуреніновим шляхом обмінюється понад 90% триптофану.

Питання оцінки показників обміну триптофану у пацієнтів із ХП становить науковий інтерес, оскільки ці метаболічні ланки є біологічно принципово важливими як у нормі, так і при формуванні патологічних станів. Їх вивчення при ХП є актуальним для більш глибокого обґрунтування патогенетичних

механізмів формування захворювання, оптимізації діагностики його ступеня тяжкості та розробки адекватного лікування.

Мета дослідження — вивчення у пацієнтів із ХП залежно від ступеня тяжкості захворювання активності серотонінового та кінуренінового шляхів обміну триптофану за вмістом серотоніну, мелатоніну, активністю триптофан-2,3-діоксигенази (ТДО) у сироватці крові та за вмістом 5-оксііндолоцтової кислоти (5-ОІОК), N-метилнікотинаміду в сечі.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проведені у трьох групах пацієнтів віком від 35 років із підтвердженим діагнозом ХП, які проходили обстеження та лікування у Державній установі «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (Харків). До 1-ї групи увійшли 50 осіб із симптоматикою, що відповідає 1–2-ї стадії шкали Хена і Яра (легкий перебіг ХП). До 2-ї групи були включені 95 пацієнтів, тяжкість захворювання яких відповідала стадіям 2,5–3-ї шкали Хена і Яра (середня тяжкість захворювання), у пацієнтів цієї групи ускладнення терапії були або відсутні, або виражені незначно. До 3-ї групи увійшли 55 пацієнтів із тяжкістю захворювання, яка відповідає стадіям 3–5-ї шкали Хена і Яра з вираженими суб'єктивно значущими та інвалідизуючими ускладненнями терапії (тяжкий перебіг ХП).

Контрольну групу становили 50 осіб без ознак нейродегенеративного захворювання, психічних розладів та значущої соматичної патології, достовірно не відрізнялися за статтю та віком від пацієнтів основних груп.

Для дослідження вмісту триптофану та його метаболітів зразки біологічних се-

редовищ (сироватку крові та сечу) збирали після дводенної дієти, що не містить продуктів, багатих на триптофан та серотонін (шоколад, банани, горіхи, ананаси, баклажани, томати). Венозну кров брали вранці натще у пробірці для отримання сироватки крові, сечу збирали протягом доби у стерильний посуд з додаванням 20 мл толуолу. Отримані зразки піддавалися стандартній обробці та зберіганню. Вміст триптофану у сироватці крові визначали після його виділення хроматографічним методом (Atack C., Magnusson T., 1978). Кількісний вміст визначали за власною люмінесценцією на спектрофлюориметрі «Hitachi MPF-4A» при довжині хвилі збудження 290 нм, довжині хвилі люмінесценції — 345 нм. Вміст серотоніну та мелатоніну в сироватці крові визначали за допомогою діагностичних тест-систем Serotonin ELISA («IBL Hamburg», Німеччина) і Melatonin ELISA («IBL Hamburg», Німеччина) імуноферментним методом.

Активність ТДО у сироватці крові визначали за методом А.А. Badawy, М. Evans (1973).

Визначення вмісту N-метилнікотинаміду в сечі проводили флуоресцентним методом, який базується на реакції його конденсації з ацетоном у присутності луґу з переходом у флуоресціуючий дериват. Вміст N-метилнікотинаміду розраховували за відношенням до креатиніну.

Визначення вмісту 5-ОІОК у сечі проводили колориметричним методом за реакцією з α -нітрозоз- β -нафтолом. 5-ОІОК екстрагували етилацетатом з підкисленої та насиченої хлористим натром сечі, екстракт випаровували, розчиняли в етанолі та проводили кольорову реакцію з нітрозонафтольним реактивом (Камышиников В.С., 2003). Оптична щільність хромо-

форів, що утворюються при цьому, прямо пропорційна вмісту 5-ОІОК у сечі.

Математичний аналіз отриманого цифрового матеріалу здійснювали за допомогою комп'ютерного пакета для обробки й аналізу статистичної інформації Statistica 6.0. Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували t-критерій Стюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу змінних.

Результати та їх обговорення

У сироватці крові пацієнтів із ХП залежно від ступеня тяжкості спостерігали зміни досліджуваних показників (табл. 1). При легкому перебігу хвороби (1-ша група) рівень триптофану, серотоніну та мелатоніну зазнавав зниження порівняно з контролем на 28; 10 та 29% відповідно. При цьому активність ТДО статистично достовірно підвищувалася на 47%.

У хворих 2-ї групи порівняно з контролем динаміка змін цих показників зберігалася й становила для вмісту триптофану 17%, серотоніну — 18%, мелатоніну — 51%. Також виявлено, що рівень мелатоніну був достовірно зниженим (на 31%) і порівняно з пацієнтами 1-ї групи. Активність ТДО при середньому перебігу досліджуваної хвороби суттєво підвищувалася (на 86%) порівняно з контрольною групою.

Заслужує на увагу динаміка показників обміну триптофану у пацієнтів із тяжким перебігом ХП (3-тя група). Рівень триптофану та серотоніну в сироватці крові у цих хворих достовірно підвищувався порівняно з контролем на 28 і 23% відповідно, а мелатоніну зазнавав ще більшого зниження — на 70%. Активність ТДО у 3-й групі достовірно (на 28%) знижувалася на відміну від 1-ї та 2-ї груп. Слід підкреслити, що зміна показників у цій групі хворих була статистично достовірно зміненою порівняно із пацієнтами з легким і середнім перебігом ХП: підвищення триптофану — на 79 і 55%, серотоніну — на 37 і 50%; зниження мелатоніну — на 58 і 38%, ТДО — на 51 і 61% відповідно.

Серотонін є одним з основних медіаторів центральної нервової системи (ЦНС), який виконує також важливі гормональні функції на периферії організму (Murray R.K. et al., 1996). Слід відзначити, що всі стадії синтезу й катаболізму індоламінів, фізіологічні особливості від утворення до зворотного захвату цього типу нейромедіаторів схожі з аналогічними етапами метаболізму, типовими для катехоламінів систем (Иззатизаде К.Ф. и соавт., 2004).

Зниження вмісту триптофану у хворих 1-ї та груп на фоні підвищення активності ТДО та зниження рівня серотоніну може свідчити про його перетворення за кінурениновим шляхом. Відомо, що триптофан є стабілізатором ТДО. Сприяючи утворенню стійкого конформаційного стану, ТДО має абсолютну субстратну специфічність щодо триптофану та здатність каталізувати необоротну ключову реакцію його метаболізму з утворенням формілінуреніну, який розпадається за участю формамідази на мурашину кислоту та кінуренін, який далі окиснюється

у 3-оксикінуренін. Подальші перетворення 3-оксикінуреніну пов'язані з піридоксальним ферментом кінурениназою, що гідролізує його на аланін та 3-оксиантраніловокислоту, яка через ряд проміжних продуктів перетворюється на хіноліновокислоту — безпосередній попередник рибонуклеотиду нікотинової кислоти з подальшим утворенням НАД. ТДО прискорює вбудовування молекулярного кисню безпосередньо в молекулу триптофану. Реакція, яка каталізується ТДО, є швидкість-лімітуючою стадією перетворення субстрату (Murray R.K. et al., 1996).

Тривалий час кінурениновий шлях обміну триптофану розглядався як шлях синтезу НАД (Stone T.W., 2001). Але виявлено, що деяким кінуренинам притаманні ефекти, пов'язані із судомною готовністю ЦНС. Наприклад, хінолінова кислота вважається сильним нейротоксином (Wu H.Q. et al., 2000; Kuroki Y. et al., 2001), кінуренова кислота, навпаки, розглядається як антиконвульсант, нейропротектор (Wu H.Q. et al., 2000; Lee S.C., Schwarcz R., 2001), кінуренін — як форма зберігання нейроактивних кінуренинів (Speciale C., Schwarcz R., 1990). Доведено, що хінолінова кислота є агоністом NMDA(N-Methyl D-Aspartate)-рецепторів збуджувальних амінокислот, а кінуренова кислота — антагоністом (Dale W.E. et al., 2000). Крім спроможності кінуренинів зв'язуватися з рецепторами збуджувальних амінокислот, виявлені й деякі інші ефекти цих метаболітів обміну триптофану. Зокрема, хінолінова кислота здійснює свої нейротоксичні ефекти не лише як агоніст NMDA-підтипу глутаматних рецепторів, але й як індуктор пероксидації ліпідів мозку (Stone T.W. et al., 2000).

В обстежуваних пацієнтів із ХП з легким та середнім перебігом на фоні основних симптомів ригідності та гіпокінезії спостерігається депресивний стан. На нашу думку, суттєву роль в останньому відіграє зниження серотоніну. О. Ногукієвіч, S.J. Kish (1987) пов'язують редукцію серотоніну та його метаболізм при ХП із вторинними процесами медіаторної саморегуляції, що компенсують зниження рівня дофаміну в нігостріарних нейронах. У зв'язку зі здатністю серотоніну гальмувати моторну активність у тварин шляхом зменшення ефектів дофаміну в чорній субстанції тенденція до зниження його рівня може бути компенсаторною. Водночас R. Maueux та співавтори (1988) виявили більш низький вміст серотоніну у пацієнтів із ХП з вираженою депресією. Ймовірно, що зни-

ження рівня серотоніну в обстежуваних нами хворих може бути фактором її розвитку.

Але відзначимо, що у пацієнтів із тяжким перебігом ХП, у яких, перш за все, підвищується ступінь вираженості тремору, інших гіперкінезів та рівня тривоги, виявлено підвищення рівня серотоніну у сироватці крові. На нашу думку, це може бути пов'язано не лише з ендогенними, нейротрансмітерними перебудовами, але й зі стресом, зумовленим труднощами порушеної соціальної адаптації. Вплив соціальних факторів, наявність хронічного психогенного дистресу можуть пояснити відсутність чіткого спряження ступеня тяжкості ХП з рівнем серотоніну. Встановлено, що виражені афективні розлади при ХП частіше виникають у ранні роки хвороби, а потім відбувається особистісна переробка ситуації захворювання та деяка адаптація до рухових дефектів (Aarsland D., Karlsen K., 1999). У пацієнтів із тяжким перебігом ХП виявлено також підвищення триптофану в сироватці крові та зниження активності ТДО. Це може свідчити, по-перше, про зменшення швидкості метаболізму триптофану, а по-друге — про переключення кінуренинового шляху обміну на серотоніновий.

Ряд авторів вважають, що рівень серотоніну в крові може давати достовірну інформацію відносно рівня активного трансмітера у синаптичній щільності центральних синапсів (Celada P. et al., 1994). Але на основі фактичних даних прийнято вважати, що підвищена екскреція того чи іншого моноаміну або метаболіту із сечею вказує на його підвищений вміст у головному мозку і навпаки. Тому становило інтерес дослідження у добовій сечі вмісту метаболіту обміну серотоніну — 5-ОІОК та кінцевого продукту кінуренинового шляху обміну триптофану — N-метилнікотинаміду.

Результати свідчили про достовірне підвищення екскреції 5-ОІОК при всіх стадіях ХП, що опосередковано свідчить про можливе зниження рівня серотоніну у структурах головного мозку. У пацієнтів із легким перебігом ХП підвищення 5-ОІОК у сечі становило 54%, середнім — 77%, тяжким — 140% порівняно з контролем. У 3-й групі пацієнтів із ХП вміст 5-ОІОК був достовірно вищим порівняно з 1-ю та 2-ю групами на 55 і 36% відповідно (табл. 2).

Екскреція N-метилнікотинаміду достовірно підвищувалася у пацієнтів із легким та середнім перебігом хвороби порівняно з контролем (на 114 і 93% відповідно), що

Таблиця 1 Вміст триптофану, серотоніну, мелатоніну та активність ТДО у сироватці крові пацієнтів із ХП залежно від тяжкості захворювання (M±m)

Показник	Контроль	Група хворих		
		1-ша	2-га	3-тя
Триптофан, пг/л	51,3±4,7	36,7±4,2*	42,4±4,0*	65,7±7,3**
Серотонін, нг/мл	264,8±25,9	237,4±21,5	216,5±22,0*	325,4±33,4**
Мелатонін, пг/л	33,8±3,1	24,1±2,1*	16,7±1,7**	10,2±0,9**
ТДО, нмоль кінуреніну/мг білка·год	36,9±3,5	54,2±5,5*	68,7±6,5**	26,7±2,9**

У табл. 1 та 2: достовірність порівняно з: *контролем (p<0,05); *1-ю групою (p<0,05); **2-ю групою (p<0,05).

Таблиця 2 Вміст 5-ОІОК та N-метилнікотинаміду в сечі пацієнтів із ХП залежно від тяжкості захворювання (M±m)

Показник	Контроль	Група хворих		
		1-ша	2-га	3-тя
5-ОІОК, мг/л	7,93±0,90	12,23±1,37*	14,02±1,95*	19,01±1,93**
N-метилнікотинамід, мг/г креатиніну	19,25±1,94	41,28±4,11	37,18±3,32*	12,04±1,25**

свідчить про підвищення активності кінуренинового шляху обміну триптофану та корелює з підвищеною активністю ТДО сироватки крові. У осіб із тяжким перебігом хвороби екскреція цього метаболіту різко знижувалася: на 37% порівняно з контролем, на 71% — порівняно з 1-ю групою, на 68% — порівняно з 2-ю групою.

Підвищення співвідношення N-метилнікотинамід/5-ОІОК у сечі у хворих 1-ї (3,39±0,37 ум. од.) та 2-ї (2,67±0,32 ум. од.) груп порівняно з контролем (2,41±0,25 ум. од.) свідчить про превалювання кінуренинового шляху обміну триптофану над серотоніновим, що призводить до зниження серотонінергічної активності. Суттєве зниження цього співвідношення у хворих 3-ї групи (до 0,65±0,074 ум. од.) підтверджує зниження активності кінуренинового шляху та підвищення активності серотонінового.

У всіх обстежених хворих виявлено зниження мелатоніну. Наслідком цього зазвичай є порушення його різноманітних ефектів. В експериментах на щурах визначено, що мелатонін здатний змінювати негативний емоційний стан, знижувати тривожність, що провокується різними стресорами. Відповідно до численних спостережень гормон стабілізує діяльність різних ендокринних систем, дезорганізованих стресом, у тому числі усуваючи надмірний стресовий адреналовий гіперкортицизм (Комаров Ф.И. і соавт., 2004). Крім того, відзначимо виражені антиоксидантні властивості мелатоніну. Особливо важливим є той факт, що гормон реалізує антиоксидантний вплив не лише зовні, але й в усіх структурах клітини завдяки його ліпофільності. Проникаючи у клітину, мелатонін здатний, з одного боку, нейтралізувати вільні радикали, а з іншого — діяти як вторинний антиоксидант — стимулювати активність антиоксидантних ферментів — глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Анисимов В.Н., 2006).

Центральні та периферичні метаболіти триптофану активні біологічно і зумовлюють як нейротоксичну, так й нейропротекторну дію. Вони перебувають у складному взаємозв'язку один з одним та з іншими нейротрансмітерними системами, виконуючи важливу роль у розвитку ХП. Часткові відмінності у деяких випадках із даними літератури свідчать, на нашу думку, про гетерогенність популяції пацієнтів із ХП та необхідність диференційованого підходу до оцінки тяжкості стану.

Висновки

Таким чином, за отриманими результатами ХП характеризується порушенням обміну триптофану як попередника серотонінового та кінуренинового шляхів обміну; супроводжується зниженою серотонінергічною активністю та підвищеною активністю кінуренинового шляху у разі легкого та середнього ступеня тяжкості. Це дозволяє припустити «кінуренинову гіпотезу» в деяких ланках патогенезу ХП. В її основі лежить положення про реципрокні

взаємозв'язки кінуренинової та серотонінергічної систем.

При тяжкому стані, навпаки, можливим є зниження швидкості обміну триптофану, гальмування кінуренинового шляху його обміну, наслідком чого є суттєве зменшення утворення НАД, кофактора багатьох ферментів, які беруть участь в окисно-відновних і біоенергетичних процесах. Також у пацієнтів із тяжким перебігом ХП виявлена причетність серотонінового шляху до формування моторних і депресивно-тривожних симптомів. При тяжкому стані адаптаційним і компенсаторним системам ЦНС пред'являються значні вимоги — ендогенні, середовищні, соціальні. Коли ці вимоги перевищують визначений поріг, то відбувається злам компенсаторних механізмів. Якщо ці вимоги або фактори впливають на головний мозок, який знаходиться у стані метаболічної дезорганізації, що простежується у пацієнтів із ХП, то все це сприяє виникненню нових порушень і симптомів. Останнє необхідно враховувати при визначенні та проведенні терапевтичних заходів. Наприклад, виникаюча при ХП депресія суттєво знижує якість життя хворих. Тому проводяться спроби її корекції за допомогою антидепресантів. Однак отримані нами дані виявилися неоднозначними, тому необхідний контроль відповідних змін.

Кількісний вміст метаболітів кінуренинового та серотонінового шляхів обміну триптофану в сироватці крові та сечі пацієнтів із ХП може бути маркером ступеня тяжкості захворювання.

Література

- Анисимов В.Н. (2006) Мелатонин и его место в современной медицине. РМЖ (Русский медицинский журнал), 14(4): 269–273.
- Голубев В.Л. (2007) Основные вопросы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 11: 68–76.
- Иззатизаде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. (2004) Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 9: 62–70.
- Иллариошкин С.Н. (2003) Конформационные болезни мозга. Янус-К, Москва, 248 с.
- Камышников В.С. (2003) Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2 т. Интерпрессервис, Минск, т. 2, с. 433–435.
- Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. (2004) Мелатонин в норме и патологии. Москва, 30 с.
- Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и соавт. (2002) Болезнь Паркинсона. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. Медицина, Москва, 335 с.
- Московко С.П., Московко Г.С. (2007) Мир болезни Паркинсона. Нейропепс. Психоневрология и нейропсихиатрия, 1(1) (<http://neuro.health-ua.com/article/8.html>).
- Aarsland D., Karlsen K. (1999) Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Curr. Psychiatry Rep.*, 1(1): 61–68.
- Atack C., Magnusson T. (1978) A procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, 42(1): 35–57.
- Badawy A.A., Evans M. (1973) The effects of chemical porphyrins and drugs on the activity

of rat liver tryptophan pyrrolase. *Biochem. J.*, 136(4): 885–892.

Celada P., Martin F., Artigas F. (1994) Effects of chronic treatment with dexfenfluramine on serotonin in rat blood, brain and lung tissue. *Life Sci.*, 55(15): 1237–1243.

Dale W.E., Dang Y., Brown O.R. (2000) Tryptophan metabolism through the kynurenine pathway in rat brain and liver slices. *Free Radic. Biol. Med.*, 29(2): 191–198.

Hornykiewicz O., Kish S.J. (1987) Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, 45: 19–34.

Kuroki Y., Fukushima K., Kanda Y. et al. (2001) Neuroprotection by estrogen via extracellular signal-regulated kinase against quinolinic acid-induced cell death in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.*, 13(3): 472–476.

Lee S.C., Schwarcz R. (2001) Excitotoxic injury stimulates pro-drug-induced 7-chlorokynurenate formation in the rat striatum in vivo. *Neurosci. Lett.*, 304(3): 185–188.

Mayeux R., Stern Y., Sano M. et al. (1988) The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 3(3): 237–244.

Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. (1996) *Harper's biochemistry*. Prentice Hall, New Jersey, 868 p.

Speciale C., Schwarcz R. (1990) Uptake of kynurenine into rat brain slices. *J. Neurochem.*, 54(1): 156–163.

Stone T.W. (2001) Endogenous neurotoxins from tryptophan. *Toxicol.*, 39(1): 61–73.

Stone T.W., Behan W.M., MacDonald M., Darlington L.G. (2000) Possible mediation of quinolinic acid-induced hippocampal damage by reactive oxygen species. *Amino Acids*, 19(1): 275–281.

Wolters E.Ch., van Laar T., Berendse H.W. (Eds.) (2008) *Parkinsonism and Related Disorders*. Vu University Press, Amsterdam, 576 p.

Wu H.Q., Guidetti P., Goodman J.H. et al. (2000) Kynurenergic manipulations influence excitatory synaptic function and excitotoxic vulnerability in the rat hippocampus in vivo. *Neuroscience*, 97(2): 243–251.

Состояние показателей обмена триптофана у пациентов с болезнью Паркинсона

И.В. Богданова

Резюме. У пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от степени тяжести заболевания изучена активность серотонинового и кинуренинового путей обмена триптофана по содержанию серотонина, мелатонина, активности триптофан-2,3-диоксигеназы в сыворотке крови и содержанию 5-оксиндолоуксусной кислоты, N-метилнікотинаміда в моче. На основании полученных результатов можно заключить, что болезнь Паркинсона характеризуется нарушением обмена триптофана, являющегося предшественником серотонинового и кинуренинового путей обмена, заболевания сопровождается сниженной серотонинергической активностью и повышенной активностью кинуренинового пути в случае легкой и средней степени тяжести. Это позволяет допустить «кинурениновую гипотезу» в некоторых звеньях патогенеза болезни Паркинсона. В ее основе лежит положение о реципрокных взаимоотношениях кинурениновой и серотонинергической систем. При тяжелом состоянии, наоборот, возможным является снижение скорости обмена триптофана,

торможение кинуренинового пути его обмена, следствием чего является существенное уменьшение образования никотинамидных коферментов, принимающих участие в окислительно-восстановительных и биоэнергетических процессах. Возможно, это обусловлено тем, что при тяжелом варианте заболевания к адаптационным и компенсаторным системам центральной нервной системы предъявляются значительные требования, но когда эти требования превышают определенный порог, происходит срыв компенсаторных механизмов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, обмен триптофана.

Indices of tryptophan's exchange in patients with Parkinson's disease

I. V. Bogdanova

Summary. The activity of serotonin and kynurenine tracts of tryptophan's exchange as for the maintenance of serotonin, melatonin, according to the activity of tryptophan-2,3-dioxygenase in blood serum and as for the maintenance of 5-oxyindolylacetic, N-methylnicotinamide in urine, depending on the severe of disease, was studied in patients with Parkinson's disease. According to the obtained results, the Parkinson's disease is characterized by the violation of tryptophan's exchange as a predecessor of serotonin and kynurenine exchange tracts; it is accompanied by decreased serotonergic activity and overactivity of kynurenine tract in case of mild and moderate severity. It allows to assume the «kynurenine hypothesis» in some sections of pathogenesis of Parkinson's disease. It was taken as a principle the statement about the reciprocal relations of kynurenine and serotonergic systems. In severe cases, on the contrary, there is the possibility of lowering the speed of tryptophan's exchange, the

braking of the kynurenine tract of tryptophan's exchange, the consequence of which is the essential decreasing of forming of the nicotinamide cofersments, which takes part in oxidation-reduction and bioenergetic processes, that possibly conditioned by the fact that in severe cases the considerable requirements are produced for the adaptative and defensive systems of central nervous system, and when those requirements are exceeding a certain limit, a failure of defensive mechanisms is occurring.

Key words: Parkinson's disease, exchange of tryptophan.

Адреса для листування:

Богданова Ірина В'ячеславівна
61068, Харків, вул. Академіка Павлова, 46
Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

Реферативна інформація

Может ли плацебо-эффект менять диаметр коронарных сосудов?

Во многих рандомизированных контролируемых слепых исследованиях показано, что пациенты с заболеваниями коронарных сосудов группы плацебо, то есть принимающие таблетки без фармакологически активного вещества, демонстрируют статистически значимые клинические улучшения. На сегодняшний день факт такого воздействия плацебо на состояние пациентов остается до конца не выясненным. Предполагается, что в основе положительного плацебо-эффекта может лежать как психологическая составляющая (вера пациента в свое выздоровление, эмпатия и поддержка со стороны врача), так и другие, неизвестные факторы. В одном из недавних исследований, проведенном группой ученых во главе с доктором медицинских наук Джорамом Ронелом из факультета психосоматической медицины и психотерапии Мюнхенского технологического университета (Joram Ronel, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Technische Universität München), проведено изучение влияния вербальных утверждений на состояние пациентов с заболеваниями коронарных артерий. Его результаты опубликованы 12 августа 2011 г. в «American Heart Journal». В этом исследовании принимали участие 40 пациентов в возрасте 18–80 лет, испытывающих грудную боль. Критериями исключения, относящимися к сердечно-сосудистой системе, были необходимость в проведении оперативных вмешательств на коронарных артериях, острый инфаркт миокарда или повышенный уровень маркера некроза миокарда, стенокардия Принцметала, частое применение нитратов или сформировавшаяся толерантность к нитратам и гипотензия. Все пациенты были случайным образом распределены в группу вербальных суггестий (ВС) и в контрольную группу. Состояние коронарных сосудов оценивали по степени стеноза (в %). Стандартный протокол для ВС-группы заключался во внутривенном введении пациентам 0,9% NaCl. При этом им сообщалось о том, что вводят вещество, способствующее расширению коронарных сосудов и улучшающее кровообращение в сердце. Это лекарство очень эффективно и начинает действовать немедленно, кроме того, после его введения возможно ощущение тепла или ползания мурашек. Акцент делали на словах «расширение сосудов», «эффективно», «немедленно», «ощущение тепла». Контрольной группе вводили 0,9% NaCl без каких-либо указаний. Два пациента из ВС-группы выбыли из исследования.

Следует отметить, что исследование проведено после его одобрения этической комиссией и подписания информированного согласия всеми участниками.

Согласно результатам исследования после проведенных процедур у пациентов ВС-группы наблюдалось уменьшение диаметра стеноза коронарных сосудов в сравнении с исходным значением, в то время как у обследуемых контрольной группы выявили статистически значимую вазодилатацию. С другой стороны, пациенты ВС-группы сообщили о значительном уменьшении интенсивности грудной боли после проведенного лечения, в то время как в контроле наблюдалось незначительное усиление в субъективном восприятии этого симптома. В ходе проведения исследования такие параметры, как артериальное давление, частота сердечных сокращений и количество набранных баллов по шкале острого психологического дистресса, никак не изменились у обследуемых обеих групп (таблица).

Поскольку в ходе проведения исследования наблюдалось изменение диаметра стеноза, после исключения всех иных факторов ученые пришли к выводу о том, что эти изменения являются следствием ВС. Согласно заявлению Д. Ронела возникновение вазоконстрикции после ВС можно объяснить нарушением симпатической активации расслабления клеток эндотелия при ишемической болезни сердца. Как известно, у здоровых людей активация симпатической нервной системы, возникающая при физической нагрузке или психологическом стрессе, приводит к расширению сосудов.

Отсутствие влияния ВС на АД и пульс, по мнению Д. Ронела, свидетельствует скорее о специфическом избирательном влиянии ВС на сердечно-сосудистую систему, чем о возможности системной стрессовой реакции, приводящей к вазоконстрикции.

Таблица Гемодинамические и психологические параметры пациентов ВС- и контрольной групп (КГ) в период до и после лечения

Характеристика	До лечения		После лечения	
	ВС-группа	КГ	ВС-группа	КГ
Диаметр стеноза, %	10,5±4,9	14,0±8,0	13,7±6,1	12,3±6,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	153,8±22,8	144,5±25,0	152,4±19,6	147,5±23,0
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,6±10,2	73,9±10,1	77,2±7,7	72,5±6,5
Пульс, уд./мин	66,9±9,4	72,8±11,8	66,4±7,6	70,0±11,0
Ощущение грудной боли (0–10 баллов)	1,2±1,7	0,7±1,6	0,5±1,0	1,0±2,0
Психологический дистресс (0–10 баллов)	1,9±3,0	2,2±2,5	1,1±1,8	1,5±2,0

Ronel J., Mehili J., Ladwig K.-H. et al. (2011) Effects of verbal suggestion on coronary arteries: Results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography. Am. Heart J., 162(3): 507–511.

Виталий Безшейко
по материалам www.ahjonline.com, www.medscape.com