

*О. І. Усменцева, В. С. Чурсіна, наук. співробітники лабораторії біохімії
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України»
(м. Харків)*

РОЛЬ ТРИПТОФАНУ ТА ІНДОЛАМІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ БІПОЛЯРНИХ ТА РЕКУРЕНТНИХ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Проблема афективної патології в сучасній клінічній психіатрії залишається однією з найбільш актуальних, зумовленою постійним зростанням кількості афективних порушень у загальній популяції [1]. Це спричинюється низкою змін, які відбуваються у сучасному суспільстві — соціально-економічними умовами життя, інформаційним перенавантаженням, зростанням частки осіб похилого віку у суспільстві та інше. Розвиток афективної патології пов'язаний з високим ризиком втрати працездатності, соціальної дезадаптації. Тому постає актуальним дослідження патогенетичних механізмів розвитку афективних розладів. Вивчення цих механізмів змушує повертатися до розгляду гіпотез виникнення даного захворювання, які пов'язані зі змінами в функціонуванні серотонінергічної системи. Який механізм запуску патогенетичних змін, які медіатори та при якому типі та фазі перебігу психічних захворювань відіграють головну роль — не визначено. Існує думка про наявність синхронності та паралельності змін у функціонуванні симпатoadреналової і серотонінергічної систем та виникненні дисбалансу в їх взаємодії [2, 3]. У деяких випадках зміни в функціонуванні серотонінергічної системи передують та запускають порушення роботи симпатoadреналових механізмів [4]. У різних відділах мозку серотонінергічна система справляє модулюючий вплив на дофамінергічні структури. Особливо в мезокортикальній ділянці серотонін інгібує вихід дофаміну, тобто, блокада постсинаптичних серотонінових рецепторів призводить до збільшення вмісту дофаміну, надлишок якого запускає деякі патогенетичні механізми [5]. Серотонін забезпечує нейроінтеграцію багатьох відділів головного мозку, насамперед, це лімбічні структури. Порушення синаптичної нейропередачі в лімбічній системі призводить до формувань депресивних розладів [3]. Введення тваринам серотоніну в великих дозах пригнічує кортикальні синаптичні механізми та призводить до загальної депресії тварин, навіть опорно-рухової системи, та викликає кататонію і летаргічний сон. Малі дози введеного серотоніну викликають збільшення чутливості до зовнішніх подразників та виникнення тривоги та страху [5].

Наряду з цим вважають, що досить широкий спектр афективних розладів, таких як уніполярна і біполярна депресія, манії, сезонні афективні розлади, пов'язані з дезорганізацією циркадіанних ритмів [6]. Такі симптоми депресії як ранні пробудження і розлади сну, добові коливання ступеня проявів хвороби пов'язують саме з порушеннями циркадіанних ритмів [7]. Відомо, що однією з головних ланок, яка відповідає за хронобіологічну регуляцію, паралельно з супрахізматичними ядрами гіпоталамусу, є епіфіз, в якому синтезується його основний гормон — мелатонін, що впливає на циркадіанні ритми через мелатонінові рецептори, що містяться в супрахізматичних ядрах. Мелатонін синтезується в пінеальній залозі (епіфізі) та є метаболітом серотоніну, який

в свою чергу утворюється із триптофану [8]. Порушення функцій епіфізу й обміну мелатоніну може супроводжуватися індукцією або загостренням психопатологічних відхилень [9].

Метою проведених досліджень було вивчення рівнів триптофану, серотоніну і мелатоніну у хворих на біполярні афективні розлади в різні фази перебігу захворювання та у пацієнтів з рекурентними депресивними розладами.

Робота була виконана на 60 хворих, середній вік яких склав $47,2 \pm 2,5$ роки. Під час дослідження пацієнти були розподілені на декілька груп. Першу групу складали пацієнти з депресивною фазою перебігу біполярного афективного розладу. До другої групи були віднесені хворі з маніакальним перебігом захворювання. В третю групу увійшли хворі зі зміною фаз перебігу — з депресивної на маніакальну. До складу четвертої групи увійшли пацієнти з рекурентними депресивними розладами. Порівняльну групу складали 10 практично здорових людей. У всіх хворих брали кров при надходженні до клініки.

Об'єктами досліджень стали концентрація триптофану і мелатоніну в сироватці крові та серотоніну в крові хворих на біполярні розлади та рекурентну депресію. Концентрацію серотоніну визначали в крові нінгідриниумом методом після адсорбції на карбоксиметилцелюлозі [10]; вміст триптофану вимірювався спектрофотометричним методом на основі взаємодії триптофану з ДАБА [11]. Визначення рівня мелатоніну в сироватці крові оцінювали флуориметричним методом при окисненні ортофталевим альдегідом [12].

Отримані результати статистично опрацьовані за допомогою ПЕОМ IBM PC Pentium в операційній системі Windows^{xp} з використанням програм групування даних та математичного аналізу Excel.

Вміст триптофану в сироватці крові хворих на біполярний афективний розлад з депресивною та маніакальною фазами перебігу був значно підвищеним порівняно з показниками вмісту амінокислоти у здорових осіб (табл. 1). Крім того, показники вмісту триптофану в крові хворих з маніакальним перебігом афективного розладу були статистично збільшеними в порівнянні з показниками концентрації триптофану при депресивному перебігу хвороби ($p < 0,05$). 70 % хворих мали підвищений рівень вмісту триптофану до 2—3 разів. Відповідно у 30 % пацієнтів концентрація триптофану була в межах нормальних значень.

Вміст серотоніну у хворих на біполярний афективний розлад при депресивній фазі перебігу був вищим порівняно з показниками у здорових людей (див. табл. 1). Це підвищення сягало до двох разів. При маніакальному перебігу психозу рівень вмісту серотоніну при надходженні до клініки був підвищеним майже в три рази порівняно з показниками здорових людей, та на 50 % був вищим, ніж в групі пацієнтів з депресивним перебігом хвороби (див. табл. 1).

Таблиця 1
Рівень триптофану, серотоніну та мелатоніну у хворих на депресивний та маніакальний психози

Досліджувані показники	Норма	Депресивна фаза	Маніакальна фаза
Триптофан, мкм/л	74,4 ± 2,50 n = 10	110,73 ± 8076 n = 20 P < 0,05	148,15 ± 15,64 n = 16 P < 0,001 P' < 0,05
Серотонін, мкм/л	1,49 ± 0,09 n = 10	3,02 ± 0,24 n = 20 P < 0,001	4,54 ± 0,43 n = 16 P < 0,001 P' < 0,01
Мелатонін, мкм/л	0,64 ± 0,02 n = 11	0,86 ± 0,075 n = 20 P < 0,02	1,09 ± 0,08 n = 16 P < 0,01 P' < 0,05

Примітки: Тут і далі P — зміни вірогідні порівняно з нормою; P' — зміни вірогідні порівняно з показниками у хворих на депресивну фазу.

Вміст мелатоніну у хворих на біполярний афективний розлад з депресивною фазою перебігу захворювання був значно збільшеним у порівнянні зі здоровими особами (див. табл. 1). У хворих з біполярним афективним розладом, що перебували у маніакальному стані, рівень мелатоніну був ще вищим. Його вміст відносно контролю склав 170 % і був майже на 30 % вищим, ніж у хворих з депресивним перебігом хвороби.

Зі зміною фази перебігу хвороби з депресивної на маніакальну вміст триптофану зростає у всіх хворих, незалежно від стартових показників (табл. 2). Тобто, перехід до маніакальної фази перебігу біполярної депресії характеризувався підвищенням рівня триптофану до двох разів.

У пацієнтів третьої групи при зміні фази перебігу захворювання з депресивної форми на маніакальну рівень вмісту серотоніну у порівнянні з показниками у здорових людей сягав чотирьох разів та в порівнянні з показниками вмісту серотоніну у цих же хворих при їх надходженні до стаціонару збільшувався більш ніж у два рази (див. табл. 2).

Таблиця 2
Вміст триптофану, серотоніну та мелатоніну у хворих на біполярну депресію при зміні фаз перебігу захворювання

Досліджувані показники	Норма	Депресивна фаза	Маніакальна фаза
Триптофан, мкм/л	74,4 ± 2,50 n = 10	80,32 ± 31,37 n = 6	164,55 ± 35,78 n = 6 P < 0,05
Серотонін, мкм/л	1,49 ± 0,09 n = 10	2,81 ± 0,38 n = 6 P < 0,05	5,87 ± 1,23 n = 6 P < 0,05 P' < 0,05
Мелатонін, мкм/л	0,64 ± 0,02 n = 11	1,08 ± 0,23 n = 6 P < 0,01	1,24 ± 0,15 n = 6 P < 0,01

Як видно з отриманих даних, концентрація мелатоніну у хворих цієї групи також була збільшеною в 1,5 рази відносно контрольних показників і досягала дворазового підвищення при зміні фази (див. табл. 2).

У пацієнтів з рекурентним депресивним розладом вміст триптофану в крові був статистично зменшеним порівняно з показниками здорових осіб (табл. 3). Концентрація серотоніну в крові хворих цієї групи при надходженні до стаціонару, на відміну від показників рівня триптофану, була значно вищою.

Дослідження рівня мелатоніну в осіб з рекурентною депресією показали, що середній вміст цього індоламіну загалом по групі при надходженні до клініки був вищим відносно контролю і складав 131 % (див. табл. 3).

Втім, слід зазначити, що хворі цієї групи характеризувалися неоднозначними показниками вмісту мелатоніну.

Таблиця 3
Вміст триптофану, серотоніну та мелатоніну у хворих на рекурентну депресію

Досліджувані показники	Норма	Рекурентна депресія
Триптофан, мкм/л	74,4 ± 2,50 n = 10	46,48 ± 11,21 n = 6 P < 0,05
Серотонін, мкм/л	1,49 ± 0,09 n = 10	2,96 ± 0,27 n = 6 P < 0,001
Мелатонін, мкм/л	0,64 ± 0,02 n = 11	0,84 ± 0,08 n = 8 P < 0,05

Таким чином, рівень триптофану, серотоніну та мелатоніну у хворих з біполярним афективним розладом значно перевищував нормальні показники. При зміні фаз перебігу захворювання з депресивної на маніакальну вміст триптофану, серотоніну і мелатоніну в крові зростає. Зміни концентрації амінокислоти, медіатора та гормону були пропорційно односпрямовані. В осіб з рекурентним депресивним розладом знижений вміст триптофану в крові супроводжувався збільшенням рівня серотоніну та мелатоніну, тобто, спостерігалися зворотньоспрямовані процеси в обміні амінокислоти та індоламінів.

Оскільки триптофан в організмі людини є попередником серотоніну, підвищення його рівня може бути одним із чинників розвитку біполярної депресії, який є ініціюючим моментом біохімічних змін в метаболічному ланцюгу обміну триптофану.

Можливо, у хворих на біполярний розлад спостерігається переключення обміну триптофану з кінуренінового шляху на підсилення утворення серотоніну, яке веде до пропорційних змін мелатоніну, що може свідчити про спробу організму інактивувати гіперпродукцію серотоніну. Збільшення синтезу серотоніну із триптофану може бути пов'язано з порушеннями нейромедіації внаслідок підвищення зворотного захвату серотоніну. В осіб з маніакальним розладом спостерігалось більш виражене підвищення зворотного захвату серотоніну порівняно з показниками обміну серотоніну у депресивних хворих [13]. Це може свідчити про зміну напрямку перебудови системи зворотного захвату індоламінів при маніакально-депресивних розладах з підсиленням швидкості захвату при підвищенні клітинного пулу нейромедіатора [14]. Крім того, суттєве значення в патогенезі депресивно-маніакального та рекурентного розладів відіграє співвідношення біогенних амінів та складність взаємовідносин серотоніну та інших нейромедіаторів [14].

Отже, біполярний депресивний розлад виникає на тлі активації серотонінергічної системи, що супроводжується та корелює зі збільшенням вмісту триптофану. Рекурентна депресія виникає на тлі активації серотонінової нейромедіації, яка в даному випадку супроводжується зниженням вмісту триптофану.

Список літератури

1. Wittchen H-U. Epidemiological research in mental disorders for the next decade of research // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 2000. — 101. — P. 2—10.
2. Blundell, John E. Serotonin and the biology of feelings // *Amer. J. of Clin. Nutrition*. — 1992, 55, 155S—159S.
3. Ерышев О. Ф., Спринц А. М. Депрессии: проявления, лечение, профилактика. — СПб.: Нева, 2005. — 93 с.
4. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника // *Вопросы мед. химии*. — 2002. — Т. 48, № 1. — С.45—67.
5. Курский М. А., Бакшеев Н. С. Биохимические основы механизма действия серотонина. — Киев: Наук. думка, 1974. — С. 296.
6. Андрушкявичус С. И. Циркадианные изменения параметров вегетативной активности при депрессиях // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 11—15.
7. Андрушкявичус С. И. Циркадианные изменения параметров вегетативной активности при депрессиях // *Там же*. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 30—34.
8. Кочетков Я. А. Мелатонин и депрессия // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2007. — Т. 107, № 6. — С. 79—83.
9. Pacchierotti C., Lapichino S., Bossini L. et al. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. // *Front Neuroendocrinol*. — 2001. — 22. — P. 18—32.
10. Костюковская Л. С. Удосконалений метод визначення серотоніну крові у клінічній неврології та психіатрії // *Український вісник психоневрології*. — 1993. — № 1. — С. 30—32.
11. Cruz Rubens, Godingo Pedro H., Gemeniz Sandra Regina, Barbabe Jose C. O emprego do dimetilaminobenzaldeido (DAB) na determinacao do teor de triptofano plasmatico. Uma adaptacao de spies e chambers // *Arg. Biol. e technol*. — 1987. — V. 30. — № 3. — P. 515—523.
12. Бойко Т. П. и др. Определение концентрации мелатонина в сыворотке крови флуориметрическим методом / Т. П. Бойко, Л. С. Костюковская, Ю. Г. Холодный, И. В. Ремяк // *Український вісник психоневрології*. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 55—56.
13. Дробижев М. Ю. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Больше различий, чем сходства // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2005. — Т. 7. — № 4. — С. 217—223.
14. Дмитриева Т. В., Дроздов А. З., Коган Б. М. Периферические показатели метаболизма серотонина при психических расстройствах // *Рос. психiatr. журнал*. — 2000, № 4. — С. 52—56.

Надійшла до редакції 10.02.2009 р.

Е. И. Усменцева, В. С. Чурсина

Роль триптофана и индоламинов в патогенезе биполярных и рекуррентных аффективных расстройств

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)

Исследован вклад триптофана, серотонина и мелатонина в развитие биполярных и рекуррентных аффективных расстройств. Обнаружена однонаправленность изменений в метаболических процессах триптофана, обмене серотонина и мелатонина у пациентов с биполярными аффективными расстройствами. Выявлено значительное накопление аминокислоты и индоламинов в крови обследованных больных. Протекание рекуррентной депрессии характеризовалось наличием изначально низкого содержания триптофана. На этом фоне наблюдался существенный подъем уровня серотонина и мелатонина в крови пациентов. Механизм патогенеза биполярных аффективных расстройств и рекуррентной депрессии различается иницирующими звеньями нейротрансмиттерных систем.

Е. I. Usmentseva, V. S. Chursina

The role tryptophan and indolamines in the pathogenesis of the bipolar and recurrent affective disorders

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)

It was investigated the contribution of tryptophan, serotonin and melatonin in the development of bipolar and recurrent affective disorders. It was shown that changes in the metabolic process of tryptophan, serotonin and melatonin had the same line changes in patients with bipolar affective disorders. It was done the significant accumulation of amino acid and indolamines in blood of examined patients. Clinical course of recurrent depression was characterized by the presence of the initial low content of tryptophan. At this background it was seen the essential increased of serotonin and melatonin levels in blood of patients. The mechanism of pathogenesis of bipolar affective disorders and recurrent depression differs by the initiating links of neurotransmission systems.