

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

В.В. Фурс; Е.М. Дорошенко, к.м.н., доцент

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Нами были обследованы 64 здоровые беременные женщины, определены показатели обмена триптофана у беременных женщин в зависимости от срока гестации.

Ключевые слова: триптофан, серотонин, биогенные амины, беременность.

We have examined 64 healthy pregnant women, and determined the levels of tryptophan metabolism rates in pregnant women depending on gestational age.

Key words: tryptophan, serotonin, biogenic amines, pregnancy.

Введение

Триптофан – незаменимая аминокислота, являющаяся в организме человека предшественником серотонина – нейромедиатора, который вызывает умственное расслабление и создает ощущение эмоционального благополучия [2]. Триптофан помогает поддерживать естественный сон, уменьшает болевую чувствительность, действует как естественный антидепрессант, осуществляет помощь в уменьшении беспокойства и напряжения. Эта аминокислота снижает некоторые симптомы биохимических нарушений в организме, вызванные приемом алкоголя, а также препятствует развитию алкоголизма. Триптофан не синтезируется в человеческом организме, мы можем получить его только с продуктами питания, такими, как творог, молоко, мясо, рыба, индейка, бананы, сушеные финики, арахис и все продукты, богатые белком [3].

Впервые о существовании в организме специализированной, высокоорганизованной клеточной системы, основным свойством которой является способность ее клеток вырабатывать биогенные амины и пептидные гормоны, в 1990 году заявил A.G. Pearse. Он назвал ее APUD (АПУД) – системой по первым буквам английских слов Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, обозначающих наиболее важные свойства клеток этой системы: способность поглощать предшественников биогенных аминов, подвергать их декарбоксилированию с последующим образованием биогенных аминов и пептидных гормонов [4]. Морфологические предпосылки открытия APUD-системы созданы исследованиями R.Heidenhain, который в 1870 г. впервые опубликовал сведения о существовании в слизистой оболочке желудка хромоаффинных клеток. В последующие годы их обнаружили в других органах и назвали энтерохромоаффинными клетками Кульчицкого, клетками Нуссбаума, Николаса, Фейртера, аргентаффинными, светлыми, желтыми, зернистыми клетками, ЕС-клетки.

Учитывая общепризнанную концепцию о пептидергической регуляции механизмов жизнедеятельности, детальное изучение теоретических и практических аспектов функционирования АПУД-системы является принципиально новым подходом к выяснению механизмов патогенеза многих патологий, а, значит, и к разработке оптимальных методов диагностики и лечения различных заболеваний человеческого организма [2, 4, 5, 8].

Располагаясь практически во всех органах, в том числе в плаценте и эндометрии, и вырабатывая жизненно важные химические продукты – биогенные амины и пептидные гормоны, клетки АПУД-системы функционируют в условиях взаимосвязи и взаимообусловленности, выступая в роли регуляторов гомеостаза [2].

Серотонин (5-гидрокситриптамин) относится к числу биологически активных медиаторов нервной системы, участвует в координации деятельности моноаминергических систем головного мозга. Серотонин участвует в регуляции высвобождения из гипофиза пролактина, гормона роста, гонадотропных гормонов, оказывая при этом ингибирующее влияние на механизм обратной связи. Этот биогенный амин регулирует обширный диапазон психических и физиологических реакций организма. Серотонин отвечает за настроение, беспокойство, пробуждение, агрессию и интеллектуальные способности, вызывает расслабление, успокоение. Дефицит его приводит к снижению настроения, двигательной активности и контроля аппетита. Доказана связь серотонина с катехоламинами в регуляции менструальной функции. На уровне эндокринной системы он влияет не только на регуляцию менструальной функции через гипоталамо-гипофизарную систему, но и на соматическую сферу, оказывая воздействие на различные органы и системы [3].

Серотонин образуется из триптофана в результате декарбоксилирования. В энтерохромоаффинных клетках АПУД-системы значительная часть серотонина адсорбируется тромбоцитами и поступает в кровеносное русло. Наиболее изученным путем метаболизма серотонина является его превращение в 5-оксииндолуксусную кислоту под действием моноаминоксидазы. Серотонин адсорбируется при прохождении крови через сосуды желудочно-кишечного тракта тромбоцитами, которые обеспечивают его накопление и транспорт, повышает функциональную активность тромбоцитов и их склонность к агрегации и образованию тромбов. Стимулируя специфические серотониновые рецепторы в печени, серотонин вызывает увеличение синтеза печенью факторов свёртывания крови. Выделение серотонина из повреждённых тканей является одним из механизмов обеспечения свёртывания крови [9, 10]. В условиях отсутствия иннервации сосудов плацентарного кровотока его автономный контроль обеспечивается конкурирующим влиянием вазодилататоров и вазоконстрикторов. Среди местных вазодилататоров наибольшая роль отводится окиси азота (NO) и простаглицлину. Вазоконстрикторы представлены: тромбоксаном А2, ангиотензином II, эндотелином и серотонином [7].

Известно, что гиперсеротонинемия наблюдается при различных осложнениях беременности. Доказана связь повышенного уровня серотонина с таким состоянием, как угрожающие преждевременные роды, тяжелые формы гестоза [8, 9]. Количество этого биогенного амина в плазме крови матери увеличивается к сроку родов, достигая своего максимума к моменту самих родов, что может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию ро-

довой деятельности [12, 13, 14]. Проведённые опыты показали, что внутримышечное введение серотонина беременным мышам приводило к прерыванию беременности. Имеются данные о роли серотонина при гиперпролактинемии. Введение предшественников серотонина или его агонистов вызывает повышение уровня пролактина, подавляет овуляторный пик лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, а препараты антисеротонинергического действия (ципрогептадин, метерголин) блокируют синтез пролактина. При всех вариантах развития предменструального синдрома происходит повышение уровня серотонина в крови [1].

Целью нашего исследования было охарактеризовать направленность изменений концентраций триптофана и его метаболитов в плазме крови у беременных и у небеременных женщин, изменения концентрации этих веществ в плазме в зависимости от срока беременности.

Материалы и методы

Нами были обследованы 64 здоровые беременные женщины с физиологически протекающей беременностью. Беременные женщины были разделены на 4 подгруппы в зависимости от срока беременности. В первой группе – 9 беременных женщин со сроком гестации 28–30 недель (I группа). Во второй – 12 пациенток со сроком 31–32 недели (II группа), в третью вошли 25 беременных на 33–34 неделе (III группа) и в четвертую – 18 женщин с физиологически протекающей беременностью в сроке 35–38 недель (IV группа). Возраст женщин был от 19 до 28 лет. Все женщины были практически здоровы, без тяжелой соматической патологии, беременность не была осложнена гестозом, плацентарной недостаточностью, угрозой преждевременных родов и другой патологией гестационного периода. У всех женщин беременность закончилась срочными родами, роды протекали через естественные родовые пути. Все дети родились здоровыми, без соматической патологии, вес детей соответствовал сроку гестации.

Всем беременным выполнялось комплексное обследование, включающее в себя клинические, биохимические, инструментальные исследования (ультразвуковое и доплерометрическое). Помимо основных клинико-биохимических исследований, мы определяли уровень триптофана, и его метаболитов (5-гидрокситриптофана, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты) в гепаринизированной плазме. Определение триптофана, биогенных аминов и родственных соединений проводили с помощью ион-парной ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции на хроматографической системе Agilent 1100 [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных программ статистического анализа Statistica 7.0, полученные данные представлены в виде средних значений выборок (M), ошибки средних величин (m), медианы, верхней (Q75) и нижней квартилей (Q25). Для сравнения показателей в группах, ввиду того, что распределение значений в большинстве случаев отличалось от нормального, применялся непараметрический тест Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

На основании проведенных исследований нами было показано, что увеличение срока гестации сопровождается снижением уровня триптофана, достоверные различия ($p < 0,05$) наблюдались между группами I (28–30 недель) и III (33–34 недель), в III (33–34 недель) группе триптофан был ниже в 1,6 раза, чем в I группе (28–30

недель). Уровень триптофана в I группе (31–32 недель) был в 1,55 раза выше, чем в IV группе (35–38 недель) (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень триптофана в плазме крови женщин, на разных сроках физиологически протекающей беременности

| | Триптофан, нмоль/л | | | |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|--|---|
| | I группа | II группа | III группа | IV группа |
| Медиана [Q25;Q75] | 56,61 [53,68; 68,18] | 48,55 [47,25; 50,81] | 41,32* [□] [36,86; 42,53] | 39,89* [□] [35,21; 43,9] |
| M±m | 63,13±5,29 | 49,16±0,92 | 39,9±0,92 | 40,69±1,55 |

* - достоверные различия ($p < 0,05$) по отношению к группе I;

□ - достоверно ($p < 0,05$) по отношению к группе II

Уровень триптофана во II группе (31–32 недель) в 1,2 раза выше ($p < 0,05$), чем в III группе (33–34 недель). Во II группе (31–32 недель) уровень этой аминокислоты был также в 1,2 раза выше, чем в IV группе (35–38 недель). Между I (28–30 недель) и II (31–32 недель) группами достоверной разницы в этом показателе не было (см. таблицу 1).

При определении концентрации 5-гидрокситриптофана было установлено, что у пациенток I (28–30 недель) группы уровень 5-гидрокситриптофана выше, чем во всех остальных трех группах. Так, во II (31–32 недель) группе уровень этого вещества был ниже в 1,35 раза, чем в I группе (28–30 недель) ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень 5-гидрокситриптофана в плазме крови женщин на разных сроках физиологически протекающей беременности

| | 5-гидрокситриптофан, нмоль/л | | | |
|-------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | I группа | II группа | III группа | IV группа |
| Медиана [Q25;Q75] | 5,31 [4,27; 5,95] | 2,20* [1,81; 3,10] | 3,00* [2,33; 4,17] | 2,78* [2,26; 3,10] |
| M±m | 5,12±3,11 | 3,79±1,26 | 3,11±0,22 | 3,96±1,06 |

* - достоверные различия ($p < 0,05$) по отношению к группе I

В плазме крови беременных III группы (33–34 недель) уровень 5-гидрокситриптофана был в 1,65 раза ниже, чем в I группе (28–30 недель). В IV группе (35–38 недель) по сравнению с I группой (28–30 недель) был ниже в 1,3 раза ($p < 0,05$) (см. таблицу 2). Достоверных различий между группами II, III и IV нами не обнаружено.

Таким образом, при увеличении срока беременности в плазме крови прогрессивно снижается уровень триптофана и основного предшественника серотонина – 5-гидрокситриптофана. Последнее может означать как торможение гидроксилазного пути его превращений, так и активацию декарбоксилирования 5-гидрокситриптофана.

Нами установлено, что увеличение срока беременности сопровождается возрастанием уровня серотонина. Так, уровень серотонина в I группе (28–30 недель) в 4,96 раза, во II группе (31–32 недель) в 3,04 раза и в III группе (33–34 недель) в 2,77 раза был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем уровень серотонина в IV группе (35–38 недель) (таблица 3).

Таблица 3 – Уровень серотонина в плазме крови женщин на разных сроках физиологически протекающей беременности

| | Серотонин, нмоль/л | | | |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | I группа | II группа | III группа | IV группа |
| Медиана [Q25;Q75] | 21,19* [14,99; 23,43] | 39,79* [25,66; 51,08] | 45,01* [36,00; 49,64] | 73,83 [65,98; 97,62] |
| M±m | 23,47±3,49 | 38,25±3,99 | 42,02±2,16 | 116,49±18,49 |

* - достоверные различия ($p < 0,05$) по отношению к группе IV

Достоверных различий в уровне серотонина в плазме беременных женщин между группами I, II, III нами не обнаружено.

Следовательно, в отношении причины снижения уровня 5-гидрокситриптофана с нарастанием срока беременности более верно предположение об активации декарбоксилирования 5-гидрокситриптофана.

Достоверных изменений уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты, в зависимости от срока гестации нами выявлено не было (таблица 4).

Таблица 4 – Уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты в плазме крови женщин на разных сроках физиологически протекающей беременности

| | 5-индолуксусная кислота, нмоль/л | | | |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | I группа | II группа | III группа | IV группа |
| Медиана [Q25;Q75] | 27,11 [13,1; 46,38] | 20,05 [8,10; 34,81] | 27,91 [9,40; 38,00] | 35,99 [28,27; 46,22] |
| M±m | 38,15±11,38 | 25,02±5,99 | 29,29±5,38 | 39,4±5,57 |

Следовательно, катаболизм серотонина по основному для него пути – окислительное дезаминирование с участием моноаминоксидазы – у женщин всех обследованных групп протекает с примерно одинаковой скоростью, что на фоне повышения уровня серотонина может расцениваться как снижение интенсивности окислительного дезаминирования.

Проведенное исследование позволило оценить уровень триптофана и его метаболитов в разные сроки беременности. Установлено, что уровень триптофана снижается с увеличением срока беременности ($p < 0,05$). Количество серотонина в плазме крови увеличивается к концу беременности по сравнению со всеми исследованными сроками гестации ($p < 0,05$).

Заключение

Рост концентрации серотонина по мере увеличения срока беременности может быть связан с усилением гидроксилирования триптофана, с одной стороны, и снижением активности моноаминоксидазы, участвующей в катаболизме серотонина до 5-гидроксииндолуксусной кислоты – с другой. Содержание триптофана и предшественника серотонина – 5-гидрокситриптофана – по мере увеличения срока беременности снижается, всё это может означать возрастание функциональной роли гидроксилазного пути метаболизма триптофана в периферических тканях.

Литература

1. Айламазян, Э.К. Молекулярная нейроиммуноэндокринология: роль и значение в регуляции репродуктивной функции / Э.К. Айламазян, И.М. Кветной // Ж. акуш. жен. болезн. – 2003. – Т. LI, Вып. 4. – С. 33.
2. Апудоциты в раке эндометрия / Н.М. Аничков [и др.] // Арх. патологии. – 1998. – № 7. – С. 33-39.
3. Громова, Е. А. Серотонин и его роль в организме / Е.А. Громова. – Москва, 1966. – 62 с.
4. Кветной, И.М. АПУД-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и патологии) / И.М. Кветной // Успехи физиологических наук. – 1987. – Т.18. – №1. – С. 84-102.
5. Маевский, А.А. Дисфункция диффузной нейроэндокринной системы как один из возможных патогенетических механизмов бронхиальной астмы. Обзор/ А.А. Маевский // Врачебное дело. – 1992. – № 5. – С. 9-11.
6. Милешко, М.И. Влияние эндобилиарной м едикаментозной инфузии диклофенака натрия на уровни биогенных аминов и родственных соединений в плазме крови и желчи у больных внепеченочным холестазом / М.И. Милешко, Е.М. Дорошенко // Здоровоохранение. – 2006. – №4. – С. 51-54.
7. Милованов, А.П. Патология системы мать – плацента – плод: Руководство для врачей / А.П. Милованов. – Москва : Медицина, 1999. – С. 34-40.
8. Чернышова, А.Л. Роль АПУД-системы в регуляции пролиферации клеток эндометрия при гиперпластических процессах и раке / А.Л. Чернышова // Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины. – 2000. – С. 176-177.
9. Plasma and platelet concentration and platelet uptake of serotonin in normal and pre-eclamptic pregnancies / G. Carrasco [et al.] // Life Sciences. – 1998. – Vol. 62. – P. 1323-1332
10. Transport and metabolism of serotonin in the human placenta from normal and severely pre-eclamptic pregnancies / G. Carrasco [et al.] // Obstet. Invest. – 2000. – Vol. 49. – P. 150-155.
11. Decreased prosta cyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension / D.J. Fitzgerald [et al.] // Circulation. — 1987. – Vol. 75. – P. 956-973.
12. The fetal central venous pressure waveform in normal umbilical placental insufficiency / A. Mori [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 172, № 1. – P. 51-57.
13. Reichlin, S. Neuroendocrine-immune interactions / S. Reichlin // New Engl. J. Medic. –1993. – Vol. 329. – P. 1246.
14. Mechanisms of regulation of the capillary bed in the human chorionic villi. / Tedde G [et al.] // Arch. Ital. Anat. Embriol. – 1990 – Vol. 95. – № 2. – P. 12.

Поступила 11.11.2011