

Содержание дофамина и его метаболитов в сыворотке крови больных экземой

ГУО «БелМАПО», кафедра дерматовенерологии

Представлены результаты, полученные при определении методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) содержания в сыворотке крови больных экземой дофамина и его метаболитов: 3-метокситирамина, 3,4-дигидроксифенилуксусной и гомованилиновой кислоты. Описаны полученные статистически значимые изменения по содержанию дофамина и 3-метокситирамина. Обсуждены механизмы, приводящие к таким изменениям.

Ключевые слова: экзема, дофамин, 3-метокситирамин, 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота, гомованилиновая кислота.

Введение. Экзема – повсеместно встречающееся, воспалительное заболевание кожи нейроаллергической природы, возникающее в любом возрасте, характеризующееся, как острым, так и рецидивирующим хроническим течением и эволюционным полиморфизмом высыпаний. Она составляет 15-40% всех кожных заболеваний и формируется в результате сложного комплекса этиологических и патогенетических факторов. Так как преимущественное значение тех или иных эндогенных и экзогенных влияний остается спорным, принято считать экзему мультифакториальным заболеванием. К экзогенным факторам относят воздействующие на кожу химические, физические, биологические агенты, бактериальные аллергены, медикаменты, пищевые продукты, косметические средства. К эндогенным факторам можно отнести нарушение функций внутренних органов и обмена веществ: углеводного, белкового, жирового, электролитного, биогенных аминов, гормонального и аминокислотного [1]. В развитии экземы играют роль эндокринные железы, нервная и иммунная системы, инфекционно-аллергические, вегето-сосудистые и наследственные факторы. В последнее время применяется комплексный подход в изучении патогенеза экземы и одним из главных направлений является исследование психо-нейро-иммунных взаимодействий [5,7,8]. При заболеваниях кожи изменяется функциональная активность самых разных веществ, причем не только в центральной нервной системе, но и в периферических органах и тканях. Значительную роль в ответной реакции на внешние воздействия и нарушение гомеостаза играют нейромедиаторы. Выявлена способность клеток кожи участвовать в синтезе катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина), которые являются нейромедиаторами. Обнаружены рецепторы к этим веществам на клетках кожи: кератиноцитах, меланоцитах, мастоцитах, а также на лимфоцитах. Последнее свидетельствует о влиянии катехоламинов на иммунный ответ [9,10].

Кожа содержит обширную нервную сеть, представленную немиелинизированными чувствительными волокнами, и рецепторы нейромедиаторов идентичные представленным в центральной нервной системе. Свободные нервные окончания чувствительных нервов, С-волокон широко распределены в эпидермисе и большинство из них расположено в зернистом слое. Активация чувствительных немиелинизированных нейронов вызывает высвобождение нейромедиаторов [6,9].

Дофамин – нейромедиатор, а также гормон, образующийся из L-тирозина. Отмечено наличие суточных ритмов в синтезе дофамина, который увеличивается в середине светового периода. Дофамин в нейронах находится в двух формах: легко освобождаемой («свободный» пул) и связанной («запасаемый» пул), трудно доступной для освобождения. Для дофаминовых нейронов скорость обмена между «запасаемым» и «легко освобождаемым» пулами довольно мала. Дофамин является предшественником в синтезе норадреналина и адреналина. Как нейромедиатор играет важную роль в деятельности

центральной и периферической нервной системы. Существует, по меньшей мере, пять различных подвидов дофаминовых рецепторов — D1-5. Дофаминергические рецепторы обнаружены не только в центральной нервной системе, но и в сердечно-сосудистой системе, гладких мышцах почечных сосудов и других органах и тканях. Дофамин вызывает повышение сопротивления периферических сосудов (менее сильное, чем под влиянием норадреналина). Кроме взаимодействия с D-рецепторами он может стимулировать и адренорецепторы. Дофамин повышает систолическое артериальное давление в результате стимуляции α -адренорецепторов, увеличивает силу сердечных сокращений в результате стимуляции β -адренорецепторов. В результате его действия на рецепторы почек уменьшается сопротивление почечных сосудов, увеличивается в них кровоток и почечная фильтрация. Наряду с этим повышается выведение натрия почками. Также дофамин играет роль в адаптации организма к стрессовым ситуациям, травмам, кровопотерям. Установлена его роль в механизмах двигательных реакций, терморегуляции, гормональной активности, поведения и памяти.

Выделившийся в результате нервного импульса в синаптическую щель дофамин, взаимодействует с соответствующим рецептором, а затем инактивируется. Он инактивируется обратным поглощением в пресинаптические окончания и метаболическим разрушением, катализируемым моноаминоксидазой (МАО) и катехол-орто-метилтрансферазой (КОМТ). Внутринейронально метаболическому разрушению подвергается только свободный дофамин: либо вышедший из гранул, либо после его обратного поглощения нервными окончаниями.

Наиболее важный путь инактивации синаптического дофамина (около 90%) – обратное поглощение с помощью механизма активного захвата и транспортировки амина обратно в пресинаптическое окончание. Внутри нейрона дофамин может вновь депонироваться в везикулах, впоследствии использоваться как медиатор или разрушаться митохондриальной МАО, превращаясь в 3, 4-дигидроксифенилуксусную кислоту. Дигидроксифенилуксусная кислота в свою очередь может подвергнуться О-метилированию в гомованилиновую кислоту КОМТ. Оставшиеся 10% дофамина, которые не попали в нейрон, превращаются с помощью КОМТ в 3-метокситирамин, а затем с помощью МАО – в гомованилиновую кислоту [2, 4].

Целью данной работы было изучение содержания в сыворотке крови больных экземой дофамина и его метаболитов: 3-метокситирамина, 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 47 больных, страдающих экземой, поступивших на стационарное лечение в Гродненский областной и Минский городской клинические кожно-венерологические диспансеры. Диагноз устанавливался на основании проведенного обследования, которое включало сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, обследования органов и систем, осмотра локального статуса. В исследуемую группу вошли пациенты от 15 до 70 лет. Мужчин было 41 (87,2%), женщин – 6 (12,8%). По возрасту пациенты были разделены на две подгруппы: до 40 лет – 14 (29,8%) человек, старше 40 лет – 33 (70,2%). Из них 32 (68,1%) пациентам был установлен диагноз «микробная экзема», а 15 (31,9%) – «истинная экзема». Впервые возникшая экзема диагностирована у 16 (34%) пациентов, повторно возникшая у 31 (66%). У 4 (8,5%) больных рецидивы случались реже 1 раза в год, у 7 (14,9%) – 1 раз в год, у 14 (29,8%) – 2 раза в год, у 4 (8,5%) – 4 раза в год, у 2 (4,3%) – носили постоянный характер. По длительности заболевания общая группа была разделена на три подгруппы: с давностью до 6 месяцев – 18

(38,3%), от 7 до 24 месяцев – 13 (27,7%), более 2 лет – 16 (34%) человек. Острое течение экземы было диагностировано у 23 (48,9%) пациентов, подострое у – 24 (51,1%). По площади поражения были выделены две подгруппы: с площадью до 25% поражения поверхности кожи 31 (66%) пациентов, от 26 до 50% – 16 (34%). В зависимости от степени тяжести заболевания, используя индекс SCORAD, больных разделили на 2 подгруппы: у 42 (89,4%) – среднетяжелое течение, у 5 (10,6%) – тяжелое.

У 23 (48,9%) больных выявлены факторы, способствующие развитию заболевания: у 4 (8,5%) – грибковое поражение кожи, у 9 (19,1%) – травматизация кожных покровов, у 1 (2,1%) – стресс, у 3 (6,4%) – нарушение трофики в результате варикозного расширения вен, у 5 (10,6%) – химические вещества, у 1 (2,1%) – бытовая химия. У 24 (51,1%) пациентов не удалось установить связь с каким-либо фактором. В контрольную группу вошли 34 практически здоровых донора.

У 6 (12,8%) пациентов наблюдалась аллергия к лекарственным препаратам, у 4 (8,5%) – к химическим веществам: бензину, моющим средствам, смазочным материалам; у 1 (2,1%) – к строительной пыли.

Сопутствующие заболевания имели 28 (59,6%) больных. Из них патология желудочно-кишечного тракта наблюдалась у 7 (14,9%), лор-органов – у 2 (4,3%), легких – у 3 (6,4%), почек – у 2 (4,3%), артериальная гипертензия – у 9 (19,1%), сахарный диабет – у 1 (2,1%), тиреоидит – у 1 (2,1%), варикозная болезнь – у 3 (6,4%).

Содержание дофамина и его метаболитов 3-метокситирамина, 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты, гомованилиновой кислоты определялось в сыворотке крови, взятой у больных экземой. Забор крови осуществлялся при поступлении больных в стационар. Сыворотку получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 минут и отбирали аспирацией. Определение дофамина и его метаболитов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе Agilent 1100 с детектированием по природной флуоресценции. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводилась с использованием метода внутреннего стандарта.

Математический анализ полученных результатов проводили с использованием программы статистической обработки данных медицинского исследования Statistica 6.0, а их достоверность оценивали при помощи критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп. Были получены следующие данные, отраженные в таблице.

Таблица 1. Содержание дофамина и его метаболитов в сыворотке крови доноров и больных экземой

| Группы | ДА, нмоль/л | 3-МТ, нмоль/л | ДОРАС, нмоль/л | НВА, нмоль/л |
|---------------------------|----------------|------------------|-------------------|-----------------|
| общая группа, n=47 | 110,1± | 294,8± | 274,1± | 1597,8± |
| | 41,0↓ | 115,4 | 20,5 | 265,8 |
| мужчины, n=41 | 111,9± | 306,4± | 266,4± | 1392,7± |
| | 50,2↓ | 131,9 | 21,1 | 237,7 |
| женщины, n=6 | 102,8± | 213,3± | 324,5± | 2862,9± |
| | 70,3 | 91,4 | 72,1 | 1172,2 |
| группа до 40 лет, n=14 | 44,7± | 75,1± | 269,4± | 961,2± |

| | | | | |
|--|----------------|------------------|-------------------|-----------------|
| | 12,1 | 27,3 | 28,4 | 98,7 |
| группа старше 40 лет, n=33 | 126,4± | 345,5± | 276,0± | 1873,7± |
| | 50,1 | 139,0 | 26,8 | 369,1 |
| микробная экзема, n=32 | 72,5± | 306,7± | 297,6± | 1751,5± |
| | 25,8↓ | 137,9 | 27,3 | 363,3 |
| Группы | DA, нмоль/л | 3-МТ, нмоль/л | ДОРАС, нмоль/л | НВА, нмоль/л |
| истинная экзема, n=15 | 147,6± | 243,3± | 227,3± | 1279,5± |
| | 78,7 | 192,2 | 25,5 | 317,4 |
| острое течение, n=23 | 105,9± | 128,8± | 248,6± | 1537,8± |
| | 76,9↓ | 33,0 | 25,1 | 404,5 |
| подострое течение, n=24 | 114,2± | 423,9± | 298,5± | 1655,1± |
| | 40,6 | 197,5 | 32,0 | 356,6 |
| с давностью заболевания до 6 месяцев, n=18 | 168,8± | 53,1± | 250,9± | 1296,5± |
| | 122,3 | 18,5 | 22,6 | 469,2 |
| с давностью заболевания от 7 до 24 месяцев, n=13 | 100,0± | 594,5± | 272,1± | 1645,6± |
| | 46,0 | 326,8↑ | 39,4 | 414,7 |
| с давностью заболевания более 2 лет, n=16 | 47,0± | 218,8± | 302,2± | 1881,0± |
| | 16,7 | 89,0 | 45,4 | 485,0 |
| возникшая впервые, n=16 | 170,0± | 54,3± | 253,9± | 1573,5± |
| | 86,5 | 26,1 | 25,2 | 565,4 |
| рецидивирующая, n=31 | 70,2± | 350,3± | 284,2± | 1609,6± |
| | 35,5↓ | 138,2↑ | 28,2 | 292,4 |
| с площадью поражения до 25%, n=31 | 120,0± | 208,1± | 262,2± | 1791,5± |
| | 57,3 | 73,3 | 23,2 | 373,2 |
| с площадью поражения от 26 до 50%, n=16 | 87,4± | 757,1± | 249,9± | 1158,6± |
| | 43,4 | 545,6↑ | 30,2 | 307,0 |
| контрольная группа, n=34 | 198,6± | 71,2± | 302,8± | 1024,4± |
| | 40,2 | 24,1 | 22,1 | 110,6 |

Примечания: ↓ – значение достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе; ↑ – значение достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе; DA – дофамин, 3-МТ – 3-метокситирамин, ДОРАС – 3,4-дигидроксибензилуксусная кислота, НВА – гомованилиновая кислота.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных установлено, что в общей группе больных экземой достоверно снижается содержание дофамина в сыворотке крови. При делении общей группы больных на подгруппы по различным клиническим признакам также отмечались статистически значимые различия. Так, уровень дофамина был достоверно снижен в сыворотке крови больных экземой мужчин на 43,7%, в группе больных микробной экземой на 63,5%, в группах больных с острым и рецидивирующим течением заболевания на 46,7% и 64,7% соответственно. Снижение уровня дофамина в крови может свидетельствовать о депонировании его в тканях, об ускорении синтеза норадреналина и адреналина, предшественником которых он является, об увеличении экскреции с мочой [3], либо об усилении его метаболизма. Определение уровня 3-метокситирамина, одного из метаболитов дофамина, показало достоверное повышение его содержания в сыворотке крови больных экземой с давностью заболевания от 7 месяцев до 2 лет, в группе больных с рецидивирующим течением заболевания и при площади поражения от 26 до 50% поверхности кожи. Полученные изменения содержания 3-метокситирамина в крови могут быть подтверждением усиления метаболизма дофамина. Достоверных изменений содержания 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты в сыворотке крови в различных группах больных экземой не отмечено, что может быть связано с усиленной экскрецией данных веществ с мочой.

Выводы

1. Достоверное снижение содержания дофамина в сыворотке крови установлено у больных экземой мужчин, у пациентов с диагнозом «микробная экзема», в группах больных с острым и рецидивирующим течением заболевания.
2. Содержание 3-метокситирамина в сыворотке крови достоверно повышено при площади поражения от 26 до 50% поверхности кожи, давности заболевания от 7 до 24 месяцев, рецидивирующем течении заболевания, что свидетельствует об усиленном метаболизме дофамина в данных группах больных.
3. Отсутствие изменений содержания 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты при сниженном содержании дофамина в сыворотке крови может быть обусловлено усилением экскреции метаболитов с мочой.

Литература

1. Барабанов, А.Л. Некоторые вопросы патогенеза экземы / А.Л. Барабанов, В.Г. Панкратов // Медицинская панорама. – 2004. – № 6. – С. 5-8.
2. Биохимия человека: в 2 т: пер с англ./ Р. Марри [и др.]. – М.: «Мир», 1993. – Т.2-386 с.
3. Гребенников, В.А. Дерматозы и физиологически активные вещества: патогенез, лечение / В.А. Гребенников, К.К. Борисенко. – издательство Ростовского университета, 1987. – 157 с.
4. Девойно, Л.В. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций (серотонин, дофамин) / Л.В. Девойно, Р.Ю. пльученок – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1983. – 232 с.
5. Павлова, О.В. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и кожа / О.В. Павлова. – Москва: издательство ЛКП, 2007.—56 с.
6. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, п.М. Кветной. – М.: Медицина, 2006. – 384 с.
7. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation / M. Steinhoff [et al.] // Arch. Dermatol. – 2003. – Vol. 139. – P. 1479-1488.

8. O'Sullivan, R.L. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin / R.L. O'Sullivan, G. Lipper, E.A. Lerner. // Arch Dermatol. – 1998. – Vol. 134. – P. 1431-1435.
9. Slominski, A. Neuroendocrinology of the skin / A. Slominski, J. Wortsman. // Endocrine Reviews. – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 457-487.
10. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system / I.J. Elenkov [et al.] // Pharm. Rev. – 2000. – Vol. 52. – № 4. – P. 203-210