

## **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  $\alpha$ -адренорецепторов, увеличивает силу сердечных сокращений в результате стимуляции  $\beta$ -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
n=47	общая группа,	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
n=14	группа до 40 лет,	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

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ