

ОБМЕН СЕРОТОНИНА ПРИ ТОРСИОННОЙ ДИСТОНИИ

Вадим Викторович Белецкий¹, Владимир Иванович Головкин²,
Елена Михайловна Королева³, Елена Владимировна Вербицкая⁴

¹Токсовская районная больница, Токсово, ул. Буланова, 18, e-mail: vadimbele@yahoo.com,

²Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра неврологии,

С.-Петербург, Кировский пр., 41, ³Центр биохимических исследований,

С.-Петербург, Ярославский пр., 76/7, ⁴ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Павлова, кафедра фармакологии, С.-Петербург, ул. Л. Толстого, 6

Реферат. С целью изучения роли серотонина в построении движений проведено исследование его обмена у больных с локальной, мультифокальной и генерализованной дистонией. Содержание в крови и экскреция метаболитов триптофана изучались методом жидкостной хроматографии. Обнаружена тенденция к повышению содержания метаболитов триптофана в крови и к значительному увеличению их экскреции, что подтверждает важную роль серотонина в построении движений в норме и патологии.

Ключевые слова: торсионная дистония, гиперкинезы, патогенез, метаболизм серотонина, DYT 1 мутация.

ТОРСИОН ДИСТОНИЯ ВАКЫТЫНДА
СЕРОТОНИН АЛМАШЫ

Вадим Викторович Белецкий¹, Владимир Иванович
Головкин², Елена Михайловна Королева³,
Елена Владимировна Вербицкая⁴

¹Токсово район хастахансе, Токсово, Буланов урамы, 18,
e-mail: vadimbele@yahoo.com, ²Санкт-Петербург
дипломнан со• белем биру медицина академиясе,
неврология кафедрасы, С.-Петербург, Кировский
проспекты, 41, ³Биохимик тикшеренүләр үзге,
С.-Петербург, Ярославск проспекты, 76/7, ⁴Павлов ис.
Санкт-Петербург дәүләт медицина университеты,
фармакология кафедрасы,
С.-Петербург, Л.Толстой урамы, 6.

Х•р•к•тл•р булдыруда серотонинны• ролен билгел•ү
максаты бел•н локаль, мультифокаль һ•м
генерализациял•нг•н дистонияле авыруларда серотонин
алмашы тикшерел•. Триптофан метаболитларыны• кандагы
микъдары һ•м экскрециясе сыяклык хроматографиясе ысулы
ярд•менд• өйр•нел•. Триптофан метаболитларыны• кандагы
микъдары һ•м экскрециясе арту тенденциясе ачыклана. Бу
күренеш нормада һ•м патологияд• х•р•к•тл•р булдыруда
серотонинны• гаять •һ•миятле урын тотуын исбатлый.

Төп төшенч•л•р: торсион дистония, гиперкинезлар,
патогенез, серотонин метаболизмы, DYT 1 мутация.

SEROTONIN METABOLISM AT TORSION DYSTONIA

Vadim Victorovich Belenkiy¹, Vladimir Ivanovich Golovkin²,
Elena Mikhailovna Koroleva, Elena Vladimirovna Verbitskaya⁴

¹Toksovsky regional hospital, Toksovo, Bulanov Street, 18, e-
mail: vadimbele@yahoo.com, ²St.Petersburg Medical
Academy of post-graduate education, neurology department,
St.Petersburg, Kirochny pr. 41, ³Centre of biochemical studies,
St. Petersburg, Jaroslavsky pr. 76/7, ⁴ St.Petersburg State
Medical University, named after Pavlov, Pharmacology chair,
St. Petersburg, Tolstoy Street, 6

To study the serotonin role in organization of movements,
there was performed an investigation of serotonin metabolism
in patients with local, multifocal and generalized dystonia.

We used liquid chromatography to study level of tryptophan metabolites in blood and their excretion. At this stage of investigation we revealed increase in level of tryptophan metabolites in blood and especially excretion, and that evidences its important role in organization of movements in norm and in pathology.

Key words: torsion dystonia, hyperkinesias, pathogenesis, serotonin metabolism, DYT 1 mutation.

Патогенез гиперкинезов и дистонии изучен
недостаточно. Вместе с тем дистония
приводит к страданиям и низкому качеству жизни
больных. Лечение остается недостаточно
эффективным, особенно генерализованных форм
заболевания. При дистонии обмен серотонина
остается наименее изученным. Внимание
исследователей, изучающих биохимические
основы гиперкинезов, было направлено на
изучение обмена катехоламинов [3, 4, 5].
Особенности обмена серотонина при дистонии в
зарубежной и отечественной литературе изучены
меньше [1, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 18, 19]. Содержание
серотонина в теле взрослого человека варьирует
от 5 до 10 г, причем 95% содержится в
пищеварительном тракте, около 4% — в крови и
лишь 1% — в мозге. Показано [7, 15], что в крови
серотонин имеется не только в тромбоцитах, но и
в плазме, где он составляет популяцию с высокой
скоростью кругооборота молекул и может
отражать динамику обмена этого моноамина.
Серотонин в тромбоцитах составляет более
стабильную популяцию, меняющуюся под
влиянием более длительных воздействий. В исследовании
Е.Д. Марковой в 1974 г. серотонин у
больных дистонией определялся в тромбоцитах.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Больные	Пол	Возраст, лет	Тяжесть и локализация гиперкинезов	Наследственность	Возраст начала заболевания	Мутация DYT 1	МРТ, КТ
П.	м	72	цервикальная дистония, тремор рук, писчий спазм	спорадическая форма	пожилой	нет	—
О.	ж	26	цервикальная дистония, тремор головы	семейная форма	подростковый	нет	норма
Л.	ж	50	цервикальная дистония	спорадическая	средний		гемангиома левой лобной доли
Каз.	м	52	цервикальная дистония, окулоmotorная дистония	спорадическая	средний		норма
Т.	м	29	генерализованная	спорадическая	молодой	нет	протрузии дисков в шейном отделе
К.	м	38	цервикальная дистония	спорадическая	молодой	нет	норма
С.	ж	70	цервикальная дистония, тремор головы, рук	спорадическая	пожилой	нет	—
А.	м	38	генерализованная	семейная	подростковый	нет	норма
И.	ж	52	ларингиальная дистония, писчий спазм	спорадическая	подростковый	нет	норма

Нами у больных дистонией исследована популяция серотонина плазмы на основании результатов следующих исследований. Sarrias M. et al. [17] в 1990 г. доказали, что содержание серотонина и некоторых продуктов его обмена в плазме коррелировало с содержанием в ликворе, подобная тенденция обнаружена при исследовании обезьян [20]. В то же время ряд авторов полагает, что уровень серотонина в плазме крови может представлять достоверную информацию об уровне активного трансмиттера в синаптической щели центральных синапсов [8, 10]. В связи с этим нами был исследован обмен серотонина в плазме и суточной моче больных дистонией.

у остальных — фокальная или мультифокальная форма в виде спастической кривошеи, писчего спазма, ларингиальной и окулоmotorной дистонии. 3 больным было назначено лечение ондансетроном: у больного А. был получен умеренный эффект, у больного Каз. — хороший, у больной О. — очень хороший.

Определение концентраций метаболитов триптофана (5-гидрокситриптофана — 5-ОН трипт., серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты — 5-ГИУК) в сыворотке крови и в моче осуществлялось методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуориметрическим детектированием на хроматографе ХЖ-1311 (НПО аналитического

Таблица 2

Средний уровень метаболитов триптофана в сыворотке крови и суточной моче

Показатели	Трипт. в крови, мкг/мл	5-ОН трипт. в крови, нг/мл	Серотонин в крови, нг/мл	5-ГИУК в крови, нг/мл	Трипт. в моче, мг/сут	5-ОН трипт. в моче, мг/сут	Серотонин в моче, мг/сут	5-ГИУК в моче, мг/сут
Норма	5,1—14,9	66—94	36—82	<60	5—39	<0,25	<0,5	2—7
Средний уровень	5,7	150	102	58	14,6	3,4	5,9	31,3

В исследовании участвовали 9 больных — 5 мужчин и 4 женщины (табл. 1). Средний возраст — 47,3 года, у одного больного заболевание проявилось в раннем возрасте. 6 больных прошли МРТ или КТ исследование, 6 — генетическое обследование на наличие DYT 1 мутации, которой выявлено не было. У 2 больных была семейная форма заболевания, у 2 — генерализованная,

приборостроения, Россия) в режиме линейно-ступенчатого градиентного элюирования (колонка фторопластовая, 0,5 x 250 мм, упакованная сорбентом Nucleosil-5-C18, скорость элюирования — 12 мкл/мин, градиент ацетонитрила в 0,01 N Na-формиадном буфере, pH 3,5; детектирование по нативной флуоресценции, длина волны возбуждения — 285 нм, область экстинкции —

Таблица 3

Отклонение в содержании и экскреции метаболитов триптофана

Число больных с повышенным уровнем 5-ОН триптофана в крови	7 (77,8)	Число больных с увеличенной экскрецией 5-ОН триптофана	6 (85,7)
Число больных с повышенным уровнем серотонина в крови	4 (44,4)	Число больных с увеличенной экскрецией серотонина	5 (62,5)
Число больных с повышенным уровнем 5-ГИУК в крови	1 (14,3)	Число больных с увеличенной экскрецией 5-ГИУК	2 (25)

Примечание: в скобках указан процент наблюдений.

Таблица 4

Результаты исследования обмена серотонина при дистонии

Исследование, год	Биологическая среда	Содержание серотонина
Маркова Е.Д. и соавт. (1975)	тромбоциты в крови	снижено
Chase T. (1970)	спинномозговая жидкость	не изменено
Assmann B. et al. (2002)	спинномозговая жидкость	снижено
Naumann M. et al. (1996)	спинномозговая жидкость	снижено
Tabaddor K. et al. (1978)	вентрикулярный ликвор	не изменено
Hornykiewicz O. et al. (1986)	мозг	повышено в некоторых подкорковых и стволовых отделах

320—480 нм, объем вводимой пробы — 70 мкл, время хроматографического анализа — 30 мин.

Несмотря на неоднородность группы больных по возрасту и этиологии дистонии, у больных выявлена тенденция к повышению содержания метаболитов серотонина в крови и более заметно в моче (табл. 2). Так, хотя у большинства больных была увеличена экскреция серотонина и 5-гидрокситриптофана, снижения экскреции этих двух показателей не наблюдалось (табл. 3). Результаты исследования представлены в табл. 2 и 3.

У больных торсионной дистонией наблюдалась тенденция к повышению содержания серотонина, его предшественников и метаболитов в сыворотке и их экскреции, особенно заметно экскреции 5-гидрокситриптофана. Экскреция 5-гидрокситриптофана и серотонина, а также уровень первого в крови оказались повышенными. Это согласуется с опытом использования нами антагониста НТ 3 рецепторов ондансетрона для лечения некоторых форм дистонии [2], однако противоречит результатам предыдущих научных исследований (табл. 4). В большинстве прежних исследований наблюдалась тенденция к снижению обмена серотонина, хотя данные противоречивы.

Следует отметить, что у 2 больных наблюдались резкие отклонения от средних величин: у больной Л. с гемангиомой лобной доли было снижено содержание 5-гидрокситриптофана и серотонина в крови, а их экскреция была в норме; у больной О. семейной дистонией в нашем

исследовании экскреция 5-ГИУК была повышена в 100 раз, и ее лечение ондансетроном, использованным ранее при церебеллярном треморе [16], оказалось очень эффективным [2]. Исходя из полученных нами результатов, при дифференциальной диагностике различных форм дистонии и разработке новых методов лечения мы считаем целесообразным определять уровень метаболитов серотонина в крови и суточной моче.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатова, В.П. Нейротрансмиттеры при экстрапирамидных заболеваниях. В кн.: Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. — М.: Медицина, 1988. — С. 124—148.
2. Беленький, В.В. Серотонинергические механизмы торсионной дистонии // Журн. невропатол. и психиатр. — 2008. — № 2. — С. 98.
3. Дадали, Е.Л. Изучение экскреции катехоламинов при различных формах и стадиях деформирующей мышечной дистонии // Сов. мед. — 1980. — №7. — С. 41—45.
4. Иллариошкин, С.Н. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов / С.Н. Иллариошкин, Е.Д. Маркова, Н.Г. Миклина и соавт. // Журн. невропатол. и психиатр. — 2000. — № 8. — С. 60—66.
5. Мальберг, С.А. Торсионная дистония в детском возрасте // Неврол. журн. — 1997. — №6. — С. 23—28.
6. Маркова, Е.Д. Особенности обмена серотонина при некоторых наследственных экстрапирамидных заболеваниях / Е.Д. Маркова, А.П. Соломонов, Н.Г. Инсарова и соавт. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1975. — № 6. — С. 830—833.
7. Соломонов, А.П. Определение свободного (в плазме крови) и связанного (в тромбоцитах) серотонина спектрофлуориметрическим методом / А.П. Соломонов, Э.Г. Ларский // Лаб. дело. — 1973. — № 1. — С. 80—83.

8. *Artigas, F.* Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium / F. Artigas, M. Sarrias, E. Martinez et al. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1989. — Vol. 99 (3). — P. 328—332.
9. *Assmann, B.* Selective decrease in central nervous system serotonin turnover in children with dopa – nonresponsive dystonia / B. Assmann, M. Kohler, G.F. Hoffmann et al. // *Pediatr. Res.* — 2002. — № 52 (1). — P. 91—94.
10. *Celada, P.* Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in plasma. Potential use as peripheral measures of MAO-A activity / P. Celada, M. Sarrias, F. Artigas // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 1990. — Vol. 32. — P. 149—154.
11. *Chase, T.N.* Biochemical and pharmacologic studies of dystonia // *Neurology*. — 1970. — Vol. 20, Nov. Suppl. — P. 122—130.
12. *Diamond, B.I.* Serotonin modulation of hyperkinesias and phasic neck dystonia induced by imiodipropionitrile (IDPN) in rats / B.I. Diamond, K. Sethi, R.L. Borison // *Neurology*. — 1986. — № 36. — P. 341.
13. *Hornykiewicz, O.* Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans / O. Hornykiewicz, S.J. Kish, L.E. Becker et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — № 315. — P. 347—353.
14. *Naumann, M.* Neurotransmitters in CSF of idiopathic adult – onset dystonia: reduced 5-HIAA levels as evidence of impaired serotonergic metabolism / M. Naumann, M. Gotz, K. Reiners et al. // *J. Neural. Transm.* — 1996. — № 103 (8—9). — P. 1083—1091.
15. *Ortiz, J.* Serotonergic status in human blood / J. Ortiz, Artigas, E. Gelpi // *Life sci.* — 1998. — Vol. 43 (12). — P. 983—990.
16. *Rice, G.P.* Ondansetron, a 5HT₃ antagonist, improves cerebellar tremor / G.P. Rice, G. Lesaux, P. Vandervoort et al. // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. — 1997. — № 62. — P. 282—284.
17. *Sarrias, M.* Relationship between serotonergic measures in blood and cerebrospinalfluid simultaneously obtained in humans / M. Sarrias, P. Cabre, E. Martinez et al. // *J. Neurochem.* — 1990 Mar. — Vol. 54 (3). — P. 783—786.
18. *Tabaddor, K.* Diminished ventricular fluid dopamine metabolites in adult-onset dystonia / K. Tabaddor, L. Wolfson, N. Sharpless // *Neurology*. — 1978. — Vol. 18. — P. 1254—1258.
19. *Tabaddor, K.* Ventricular fluid homovanillic acid and 5 – hydroxyindolacetic acid concentrations in patients with movement disorders / K. Tabaddor, L. Wolfson, N. Sharpless // *Neurology*. — 1978. — Vol. 28. — P. 1249.
20. *Yan, D.* Correlation between serotonergic measures in cerebrospinal fluid and blood of subhuman primate / D. Yan, T. Urano, M. Pietraszek et al. // *Life sci.* — 1993. — Vol. 52 (8). — P. 745—749.

Поступила 10.10.08.

