

## **PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI SEROTONINEI ÎN BOLILE CRONICE HEPATICE**

**Inna Vengher<sup>2</sup> – dr. în șt. med., conf. cercet., Vlada-Tatiana Dumbrava<sup>1</sup> – dr. hab. în șt. med.,  
prof. univ., Om Emerit, Iulianna Lupașco<sup>2</sup>, – dr. în șt. med., conf. cercet., Gheorghe Harea<sup>2</sup>,  
Elena Chirvas<sup>2</sup>, Svetlana Țurcan<sup>2</sup> – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,  
Natalia Taran<sup>2</sup> – dr. în șt. med., Tatiana Ghelimici<sup>2</sup>, Anatol Gribinciuc<sup>2</sup>,  
<sup>1</sup>Laboratorul Gastroenterologie, <sup>2</sup>Disciplina Gastroenterologie,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

### **Rezumat**

Acest articol este un referat care examinează rolul ficatului în metabolismul serotoninei, sinteza din precursorul său triptofan, participarea enzimelor hepatice la conversia serotoninei până la produsul final acidul 5-oxiindolacetic. Serotonina este o amină biologică și neurotransmițător implicat în multiple funcții ale organismului (funcțiile digestive, hemostază, inflamație, regenerarea țesuturilor, sistemul nervos central). Existența neuronilor serotoninerfici explică rolul serotoninei la reglarea statutului emoțional. Sistemul imun, care are rol patogenetic în dezvoltarea hepatitelor virale, este

implicat și în reglarea metabolismului serotoninei. În lucrare sunt reflectate interacțiunile psihosomatice ale depresiei în hepatitele cronice virale, care includ mecanismele biologice de tulburări ale metabolismului serotoninei.

**Cuvinte-cheie:** serotonin, triptofan, acid 5-hidroxiindolacetic, hepatite cronice, depresie

### **Summary. Peculiarities of serotonin metabolism in chronic liver diseases**

This article is a review that examines the role of the liver in the metabolism of serotonin, its synthesis from the precursor tryptophan, and the participation of the hepatic enzyme systems in the conversion to the end product of serotonin 5-oxyindolacetic acid. Serotonin is a biologic ammine and neurotransmitter with multiple effects on the organism (digestive functions, hemostasis, inflammation, tissue regeneration, central nervous system). The existence of serotonergic neurons, which performs serotonin neurotransmission, explains involvement of this substance in the regulation of emotional status. The immune system, which is also a pathogenetic factor in the development of viral hepatitis, plays an important role in the regulation of serotonin metabolism. The article also reveals the psychosomatic relationship of depression in chronic viral hepatitis involving biological mechanisms of metabolic disturbances of serotonin.

**Key words:** serotonin, tryptophan, 5-hydroxyindolacetic acid, chronic hepatitis, depression

### **Резюме. Особенности обмена серотонина при хронических заболеваниях печени**

В данной статье, представляющей литературный обзор, рассматривается роль печени в обмене серотонина, его синтез из предшественника триптофана, а также участие печеночных ферментных систем в превращении серотонина до конечного продукта 5-оксииндолуксусной кислоты. Серотонин является биологическим амином и нейротрансмиттером, который обладает множеством функций на уровне различных систем организма (ЖКТ, гемостаз, воспаление, регенерация тканей, ЦНС). Существование серотонинэргических нейронов, в которых серотонин выполняет передачу нервного импульса, объясняет вовлеченность данного вещества в регуляции эмоционального статуса человека. В регуляции обмена серотонина важную роль играет состояние иммунной системы, которая, также является патогенетическим звеном в развитии вирусных гепатитов. Раскрываются психосоматические взаимосвязи развития депрессии при хронических вирусных гепатитах с участием биологических механизмов нарушений обмена серотонина.

**Ключевые слова.** серотонин, триптофан, 5-оксииндолуксусная кислота, хронический гепатит, депрессия

### **Date generale despre serotonină**

Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HTP) este cunoscută ca neurotransmițător monoaminic, responsabil de emoții, apetit, reglarea somnului, unele funcții cognitive ca memoria și capacitatea de învățare. Aproximativ 90% din serotonina corporală totală este localizată în celulele enterocromafine ale tractului gastrointestinal și participă la reglarea motilității digestive. De asemenea, 5-HT prezintă în trombocite servește ca vasoconstrictor și ajută la realizarea hemostazei primare. Serotonina este recunoscută ca factor de creștere pentru unele tipuri de celule, poate fi implicată în regenerarea plăgilor [1,2].

Descoperirea serotoninei cunoaște un istoric de un secol și jumătate, de când fiziologul german Carl Friedrich Wilhelm Ludwig a observat existența în sânge a unei substanțe noi cu acțiune vasoconstrictoare. Mai târziu, în prima jumătate a secolului XX (1935) farmacologul italian Vittorio Erspamer extrage din mucoasa tractului gastrointestinal o substanță, pe care a denumit-o „enteramină” datorită proprietăților ei de contractare a musculaturii netede [3]. Ulterior din nou se observă și se studiază acțiunea vasoconstrictorie a acestei substanțe (1948), iar descifrarea structurii chimice și sinteza chimică a serotoninei a fost realizată de Moris Rapport în 1951, care a confirmat că enteramina și serotonina reprezintă una și aceeași sub-

stanță [4]. Progresul științei din anii următori permite identificarea serotoninei în creier și începe studierea receptorilor serotoninici și a efectelor serotoninei asupra funcțiilor nervoase centrale. Astăzi se cunosc 14 tipuri de receptori serotoninici, responsabili de diverse funcții ale acestui neuromediator [5].

### **Sursele și sinteza serotoninei în organismul uman**

Precursor al serotoninei este aminoacidul esențial triptofan. Surse alimentare de triptofan sunt: lactatele (lapte, cașcaval), curmalele, prunele, smochinele, roșiile, soia, ciocolata. Consumul triptofanului purificat mărește concentrația serotoninei în creier, iar consumul alimentelor ce conțin triptofan nu are acest efect. Acest fenomen se explică prin selectivitatea sistemelor de transport a aminoacizilor prin bariera hematoencefalică și concurența cu alți aminoacizi [6,7].

Pe calea scurtă de metabolizare triptofanul este supus hidroxilării (enzima: triptofanhidrozilaza situată în neuronii serotoninergici, substanța rezultantă: 5-hidroxitriptofan) și ulterior decarboxilării (enzima: triptofandecarboxilaza, substanța rezultantă: serotonina sau 5-hidroxitriptamina) [2].

Există și calea kinureninică de metabolizare a triptofanului, care se produce în special în ficat cu ajutorul enzimei triptofanpirolaza. Metabolizarea triptofanului pe calea alternativă kinureninică nu are ca

produs final serotoninina. Altă enzimă care participă la degradarea triptofanului până la N-formyl-kinurenină este indolamin-2,3-dioxigenaza. Activitatea ambelor enzime este reglată de hormonii glucocorticoizi și de sistemul imun. Se consideră că citokinele (inclusiv interferonul) au acțiune activatorie asupra indoleamin 2,3-dioxigenazei, în rezultat, crește nivelul kynureninelor și scade concentrația triptofanului [8,9].

#### **Degradarea biochimică a serotonininei**

În organismul omului și animalelor serotoninina se află, în special, în stare cuplată, deoarece serotoninina liberă este supusă dezaminării de către monoaminoxidază (MAO), iar produsul final – acidul 5-hidroxi-indolacetic (5-HOIA) se elimină pe cale urinară [1,2].

Există 2 tipuri de monoaminoxidază: MAO-A și MAO-B, localizate pe membrana mitocondriilor diferitor țesuturi. MAO-A oxidează noradrenalina și serotoninina și este abundentă în creier și în ficat; MAO-B, caracteristică pentru neuronii serotoninergici de asemenea are sediul principal în ficat, dar se găsește și în pulmoni și în intestin [10].

Degradarea serotonininei până la 5-hidroxiindolaldehidă se realizează cu ajutorul enzimei MAO (monoaminoxidaza). Această reacție poate fi reversibilă sub acțiunea alcooldehidrogenazei (transformă 5-hidroxiindolaldehida în 5-hidroxitriptofol). Reacția ireversibilă este cea care transformă 5-hidroxiindolaldehida în acid 5-hidroxiindolacetic (enzima: acetaldehid-dehidrogenaza) [1,2].

Pe lângă dezaminarea oxidativă mai există și alte căi de metabolizare a serotonininei, cum ar fi acetilarea și eterificarea prin cuplare cu acidul glucuronic. A fost demonstrată și transformarea serotonininei în melatonină [1,2].

#### **Efectele biologice ale serotonininei**

Efectele biologice ale serotonininei sunt foarte variate și cuprind un spectru larg de acțiuni asupra diverselor funcții ale organismului: implicare în hemostaza primară prin vasoconstricție (serotoninina trombocitară) [11]; reglarea funcțiilor motorii și secretorii ale tractului gastrointestinal (celulele enterocromafine) [12]; serotoninina este mediator al inflamației [13, 14]; participă la reglarea tonusului uterului; serotoninina posedă o varietate de efecte centrale (emoții, nocicepție, cogniție, somn, apetit) datorită rolului de neuromediator a serotonininei. Împreună cu dopamina, serotoninina este implicată în realizarea legăturilor hormonale între hipotalamus și hipofiză. Stimularea căilor serotoninergice duce la creșterea secreției de prolactină și altor hormoni ai hipofizei anterioare. Aceste efecte sunt opuse celor care se produc după stimularea căilor dopaminergice. Cele mai bine cunoscute sunt efectele serotonininei asupra statutului afectiv. A fost dovedit rolul patogenic al insuficienței sistemelor

serotoninergice de transmitere nervoasă la persoanele cu depresie, stări obsesive, migrenă. Conținutul metabolitului serotonininei 5-HOIA este scăzut în urina nictimerală la pacienții care au comportament suicidal [15]. Hiperactivarea receptorilor serotoninergici se poate manifesta prin halucinații [16].

#### **Ficatul și serotoninina**

Ficatul, datorită funcțiilor sale complexe, este implicat în metabolismul glucidelor, proteinelor, lipidelor, dar și a substanțelor biologice active cu rol de homeostază în organismul uman. Funcționarea diverselor sisteme enzimatice la nivelul ficatului explică rolul acestui organ în reglarea metabolismului serotonininei.

După cum a fost menționat anterior, enzimele care transformă triptofanul în serotonină pe calea clasică scurtă sunt localizate în neuronii serotoninergici ai SNC. Pe când calea kinureninică de degradare a triptofanului este dependentă de starea funcțională a ficatului și de procesele imune [1, 2, 10]. Astfel, putem presupune, că în hepatitele cronice, în special în prezența procesului activ, este posibilă inducerea triptofanpirolazei hepatice și indolamin-2,3-dioxigenazei, cu direcționarea metabolismului triptofanului spre calea kinureninică, ceea ce se va solda cu scăderea producerii serotonininei (5-HT). Această ipoteză este reflectată într-un studiu asupra gravidelor cu depresie, la care creșterea kinureninelor în sânge corela cu activități ridicate de ALT [17]. Importanța triptofanhidroxilazei (pirolazei) pentru apariția depresiilor a fost confirmată prin studiile genetice de apreciere a genei ce codifică această enzimă limitantă a metabolismului serotonininei. A fost arătată asocierea genei cu tulburările afective în populația Franței, Germaniei [18].

Un alt sistem enzimatic implicat în metabolismul serotonininei și prezent în ficat este sistemul MAO. Ambele tipuri de MAO (tip A și tip B) au fost găsite în țesutul hepatic, iar activitatea acestora va determina gradul de degradare a serotonininei până la metabolitul final 5-HOIA [1, 2].

Se cunoaște că hepatitele cronice, de obicei, au o evoluție asimptomatică sau cu simptome ușoare și nespecifice. A fost dovedită comorbiditatea frecventă a hepatitelor cronice virale cu depresia, este bine documentată prevalența mare a asteniei și fatigabilității la acești pacienți. În plus, a fost arătat că aceste simptome nu depind de activitatea procesului hepatic, dar corelează cu depresia. Apariția depresiei în hepatitele cronice este un fenomen care continuă să fie studiat. Sunt argumente că afectarea statutului emoțional în hepatitele virale are o patogeneză complexă, psihosomatică, care implică atât factorii de natură psihogenă (nozogenie), dar și factori de ordin biologic (răspunsul imun, metabolismul serotonininei).

Astfel, manifestările depresive de ordin psihosomatic la pacienții cu hepatite cronice presupun participarea mecanismelor patofiziologice de afectare a metabolismului serotoninei, inclusiv cu implicarea disfuncției sistemului de enzime MAO, localizate preponderent în ficat, astfel explicându-se rolul acestui organ la catabolismul serotoninei [19].

Prezența bolii hepatice duce la tulburarea metabolismului serotoninei (dereglarea sintezei ei din triptofan, a proceselor de inactivare a ei de către MAO, captarea ei presinaptică etc.). Dar totodată se cunoaște și rolul serotoninei în apariția depresiilor, a tulburărilor de dispoziție, a capacităților intelectuale [21,21]

O altă situație este în cazul maladiilor hepatice avansate (ciroza hepatică) la stadiile de epuizare a mecanismelor de compensare a funcțiilor ficatului. Se cunoaște că în ciroza hepatică se dereglează raportul dintre aminoacizii cu lanț ramificat și cei aromatici, în favoarea celor aromatici (către care se referă și triptofanul. Precursor al serotoninei). Traversând bariera hematoencefalică, aminoacizii aromatici sunt responsabili de accentuarea proceselor de inhibiție în sistemul nervos central și dezvoltarea encefalopatiei hepatice.

Astfel, tulburarea metabolismului serotoninei în bolile ficatului poate avea diferite forme, care depind de stadiul evolutiv al bolii hepatice: scăderea activității sistemului serotoninic la pacienții cu hepatite cronice depresivi, dar în ciroza hepatică avansată activitatea sistemului serotoninic (datorită excesului relativ de aminoacizi aromatici, inclusiv triptofan) crește [22].

#### Metode de studiere a sistemului serotoninergic

Pentru aprecierea rolului serotoninei în patogeneza tulburărilor psihice, în mod ideal, ar fi necesară studierea metabolismului ei la nivelul SNC. Dar aceasta este posibil doar în condiții de experiment pe animale de laborator [23]. În studiile clinice poate fi apreciat nivelul serotoninei, a precursorilor și metaboliților ei în lichidele biologice (LCR, sânge, urină) [1,2,24]. Cel mai bine modelul sinapsei serotoninergice, care reflectă metabolismul central al serotoninei, poate fi studiat în trombocite. Aceste elemente figurate ale sângelui periferic au fost propuse ca model extracerebral al porțiunii presinaptice serotoninergice din creier, deoarece proteina transportoare de 5-HT în trombocite are multe proprietăți comune cu cea din SNC [25]. Receptorii 2A serotoninici din trombocite pot servi markeri ai depresiei și pentru predicția comportamentului suicidal [26]. În literatură sunt studii unde se arată reducerea nivelului de serotonină în trombocitele pacienților depresivi, dar concentrația scăzută de serotonină poate fi apreciată și în sângele integral [27].

Din aceste considerente, aprecierea nivelului de serotonină în sângele pacienților cu hepatite cronice, precum și a precursorului ei (triptofan), dar și a produsului final de metabolizare (acidului 5-oxiindolacetic) în urină, va elucida particularitățile funcționării sistemului serotoninergic sub aspectul interacțiunilor psihosomatice la pacienții care se confruntă cu probleme de ordin psihologic, legate de existența acestei boli hepatice.

În **rezumat**, putem susține, că existența hepatitei cronice virale, reprezintă prin sine un factor psihologic stresant de inducere a tulburărilor psihosomatice (mai ales depresive), care deseori determină tabloul clinic și reduc calitatea vieții pacienților cu HC. În rezultat, stresul psihic cronic, îndelungat, implicând o multitudine de mecanisme fiziologice, cu participarea catecolaminelor, hormonilor hipofizari, neuropeptidelor, a mediatorilor-neurotransmiteri, sistemului imun, inevitabil intervine în patogeneza complicată a procesului hepatic. Iar procesele imunopatologice, care determină leziunile hepatice la bolnavii cu hepatite cronice virale, sunt capabile să moduleze activitatea sistemului serotoninergic, conducând spre tulburări afective. Pe de altă parte, suferința hepatică, prin intermediul sistemului de enzime MAO (localizate preponderent în ficat) și prin modularea activității triptofanpirolazei hepatice, deasemenea influențează metabolismul serotoninei. În plus, este posibilă și acțiunea directă a virusurilor hepatice asupra SNC, astfel formându-se un cerc vicios de interrelații psihosomatice-somatopsihice.

#### Bibliografie

1. Berger M., Gray J.A., Roth B.L., Gray R. *The expanded biology of serotonin*. Annu. Rev. Med. 2009, 60: 355–66.
2. Громова Е.А. *Серотонин и его роль в организме*. – Москва, 1966: 179.
3. Negri L. *Vittorio Ersparmer (1909–1999)*. Med Secoli, 2006, 18(1): 97–113.
4. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H. *Serum vasoconstrictor; serotonin; isolation and characterization*. J. Biol. Chem. 1948, 176(3): 1243–51.
5. Hannon J., Hoyer D. *Molecular biology of 5-HT receptors*. Behav. Brain Res. 2008, 195(1): 198–213.
6. Young S.N. *How to increase serotonin in the human brain without drugs*. J Psychiatry Neurosci, 2007, 32(6): 394–9.
7. Wurtman R.J., Hefti F., Melamed E. *Precursor control of neurotransmitter synthesis*. Pharmacol Rev, 1980, 32: 315–35.
8. Lapin I.P. *Neurokynurens (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety*. Adv Exp Med Biol, 2003; 527: 121-5.
9. Vignau J., Jacquemont M.C., Lefort A. *Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in se-*

- rum by HPLC with UV and fluorescence detection. *Biomed Chromatogr.* 2004 Dec;18(10):872-4.
10. Nagatsu T. *Progress in monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering.* *Neurotoxicology*, 2004; 25(1-2): 11-20.
11. Vanhoutte P.M. *Serotonin and the vascular wall.* *Int J Cardiol.* 1987 Feb;14(2):189-203.
12. Bornstein J. C. *Serotonin in the Gut: What Does It Do?* *Front Neurosci.* 2012; 6: 16.
13. Li N., Ghia J.E., Wang H., McClemens J., Cote F., et al. *Serotonin activates dendritic cell function in the context of gut inflammation.* *Am J Pathol.* 2011;178(2):662-71.
14. Ko H.J., Chang S.Y. *Regulation of intestinal immune system by dendritic cells.* *Immune Netw.* 2015;15(1):1-8.
15. Dickov A., Katanic D., Mistic-Pavkov G. *The value of urinary 5-HIAA in suicidal and non suicidal patients.* In: *Suicide, disease, disadvantage. A holistic approach.* Abstract for XVIII-th Congr of IASP, 4-8 June, 1995: 65.
16. Stephan K.E, Friston K.J., Frith C.D. *Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring.* *Schizophr Bull*, 2009, 35(3): 509-527.
17. Schrocksnadel K., Widner B., Bergant A., et al. *Tryptophan degradation during and after gestation.* *Adv Exp Med Biol*, 2003; 527: 77-83.
18. Rietschel M., Schorr A., Albus M., et al. *Association study of the tryptophan hydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal control.* *Am J Med Gen*, 1999; 96(3): 310-311.
19. Iwasa T., Sano H., Sugiura A., et al. *An in vitro interethnic comparison of monoamine oxidase activities between Japanese and Caucasian livers using rizatriptan, a serotonin receptor 1B/1D agonist, as a model drug.* *Br J Pharmacol*, 2003; 56(5): 537-44.
20. Maruzziti D., Presta S., Silvestry S., et al. *Platelet markers in suicide attempts.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1995; 19(3): 375-383.
21. Naughton M., Mulrooney J.B., Leonard B.E. *A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders.* *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2000; 15(6): 397-415.
22. Gluud L.L., Dam G., Borre M., et al. *Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials.* *J Nutr* 2013;143:1263–1268.
23. Kamali M., Oquendo M., Mann J.J. *Understanding the neurobiology of suicidal behavior.* *Depression and Anxiety*, 2001; 14: 164-176.
24. Jenkins T.A, Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. *Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis.* *Nutrients.* 2016 20;8(1).
25. Белоус А.Р, Раммамурти С., Блэкли Р.Д. и др. *Состояние белка-переносчика серотонина в тромбоцитах больных соматоформными заболеваниями.* *Журнал Неврологии и Психиатрии*, 1999; 11: 32-35.
26. Pandey G.N., Pandey S.C., Dwivedy Y., et al. *Platelet serotonin 2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior.* *Am J Psychiatry*, 1997; 152(6): 850-855.
27. Cleare A.J. *Reduced whole blood serotonin in major depression.* *Depres Anxiety*, 1997; 5(2): 108-111.