

УДК 616.858-008.6:612.015.348:612.123

*І.В. Богданова, В.В. Соколів**ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», м. Харків*

ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА І БІЛКОВИХ ФРАКЦІЙ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

Загальні зміни у білковому і ліпідному обмінах відіграють суттєву роль у патогенезі хвороби Паркінсона. Були визначені особливості ліпідного метаболізму та пов'язаних з ним білкових фракцій у пацієнтів з хворобою Паркінсона, що мають адекватну відповідь на протипаркінсонічну терапію, та тих, у яких терапевтична відповідь порушена (неадекватна) з формуванням вторинної резистентності та потреби в терапевтично необґрунтованих високих дозах. Показано, що низькі рівні фосфоліпідів і тригліцеридів сироватки крові при хворобі Паркінсона свідчать про дефіцит ланки ліпідного обміну, а знижений у 1,5 разу вміст вільного холестерину у пацієнтів, що мають неадекватну відповідь на терапію, сигналізує про недостатність у системі ліпопротеїнового транспорту стеролу. Виявлений атерогенний ліпідний склад апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів при хворобі Паркінсона на розгорнутих стадіях спричинює дефіцит функції рецептор-зумовленої елімінації через апоЕ- і апоВ/Е-ліпопротеїнові рецептори. На тлі альфа-ліпопротеїнемії у пацієнтів з хворобою Паркінсона на розгорнутих стадіях встановлено недоформування апоА-вміщуючих ліпопротеїнових комплексів унаслідок аномальної недостатності ліпідних складових. Пацієнти з хворобою Паркінсона з неадекватною відповіддю до фармакокорекції відмічалися наявністю більших патологічних змін у метаболізмі ліпідів, ніж хворі з адекватною відповіддю.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, обмін ліпідів та білкових фракцій.

Хвороба Паркінсона (ХП) характеризується порушенням метаболізму нейромедіаторів, насамперед дофаміну, внаслідок дегенерації специфічних дофамінових нейронів, зокрема і за умовами агрегації α -синуклеїну і гіперфосфорильованого τ -білка [1–3]. Проте й загальні зміни у білковому і ліпідному обмінах відіграють суттєву роль у патогенезі цього захворювання.

У якості предиктора ензимопатій при ХП окрім мутацій генів α -синуклеїну, паркіну, убіквітин-С-кінцевої гідролази, а також поліморфізму гена аполіпопротеїну Е (апоЕ) можуть бути зміни в інших генах, які лише опосередковано пов'язані з регуляцією амілоїдозу [4, 5]. Ряд досліджень виконано на моделях клітинних ліній, трансгенних тварин і постмортальному матеріалі пацієнтів з ХП [4, 5]. Але це мало що дає для диференційної прижиттєвої діагностики цього захворювання у клініці за біохімічними показниками, а тим більше — для визначення причин порушень чутливості до фармакотерапії.

За мету було поставлено визначення особливостей ліпідного метаболізму у пацієнтів з ХП, що мають адекватну відповідь на протипаркінсонічну терапію, і у тих, у яких терапевтична відповідь порушена (неадекватна) з формуванням вторинної резистентності і потреби в терапевтично необґрунтованих високих дозах.

Матеріал і методи. Обстежено 42 хворих на ХП. Хворі, що отримували терапію, склали основну групу. У 13 хворих була адекватна відповідь на протипаркінсонічну терапію, а у 14 пацієнтів терапевтична відповідь порушена (неадекватна) з формуванням вторинної резистентності і потреби в терапевтично необґрунтованих високих дозах. До групи порівняння ввійшло 15 пацієнтів, які не отримували протипаркінсонічну терапію.

АпоА- і апоВ-вміщуючі фракції ліпопротеїнів розділяли висадженням останніх за допомогою набору відповідних реактивів Ольвек діагностикум. Вміст загального, вільного і етерифікованого холестерину, три-

гліцеридів і фосфоліпідів у сироватці крові і окремо у складі апоА- і апоВ-ліпопротеїнів вимірювали ензиматичними методами, використовуючи набори реактивів «Реагент», CORMEY, SENTIEL Diagnostes. Вміст АпоА- і апоВ-білків визначали у відповідних фракціях ліпопротеїнів методом градієнтного ПААГ-електрофорезу з подальшим забарвленням білкових фракцій та денситометричним визначенням їх концентрації. Вміст загального білка встановлювали біуретовим методом, застосовуючи набір реактивів PROTEIN TOTAL Liqicolor (HUMAN).

Результати та їх обговорення. Особливості ліпідного спектра сироватки крові при ХП. У пацієнтів з ХП встановлено нормохолестеринемію (табл. 1). Це узгоджується з даними інших авторів [6, 7]. Проте звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів з терапевтичною відповіддю, що порушена, спостерігається суттєве зниження концентрації вільного холестерину (у 1,5 разу) у сироватці крові. Окрім того, при даній формі патології виявляються низькі рівні фосфоліпідів і тригліцеридів, що наводить на думку про дефіцит ланки ліпідного обміну як однієї зі складових біохімічного механізму нейродегенеративного процесу та

формування неадекватної відповіді до фармакотерапії (табл. 1).

Ліпідний склад апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів у пацієнтів з ХП. При дослідженні ліпідного складу апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів виявлено їхнє збагачення холестерином, насамперед етерифікованими формами цього ліпиду, за рахунок інших ліпідних складових (табл. 2). Отже, апоВ-ліпопротеїни мають атерогенний ліпідний спектр і не виключено, що саме вони спричинюють хронічне запалення при ХП. Але на відміну від сценарію розвитку атеросклерозу або інсулінорезистентності, де порушення ліпідного складу і метаболізму ліпопротеїнів зумовлюють гальмування їх елімінації з кровообігу цілком нативною рецепторною системою [8], при ХП дефіцит функції спостерігається саме за рецепторами апоЕ- і апоВ/Е-ліпопротеїнів [9].

Тому апоВ, що містять ліпопротеїни, передусім ліпопротеїни низької щільності, у процесі перетворення збагачуються ефірами холестерину, досить довго циркулюють у кровообігу та слабо поглинаються клітинами периферійних тканин (табл. 2). Проблемі поліморфізму апоЕ та рецепторів до цього апобілка приділяється особлива увага

Таблиця 1. Ліпідний спектр сироватки крові при ХП, ммоль/л

Показник	Основна група			Група порівняння
	адекватна відповідь на терапію	неадекватна відповідь на терапію	сумарні показники	
Загальний холестерин	4,93±0,46	4,41±0,42	4,65±0,34	4,52±0,44
Вільний холестерин	1,49±0,16	1,00±0,09* [@]	1,32±0,11	1,50±0,17
Ефіри холестерину	3,44±0,35	3,41±0,27	3,33±0,30	3,02±0,33
Триацилгліцероли	0,54±0,60*	0,68±0,07* [#]	0,58±0,05*	1,68±0,17
Фосфоліпіди	1,60±0,15*	1,60±0,12*	1,60±0,16*	3,17±0,29

Примітка. $p \leq 0,05$, різниця достовірна відносно показника: * групи порівняння, [@] пацієнтів з адекватною відповіддю на терапію; [#] $0,05 \leq p \leq 0,1$, тенденція до змін.

Таблиця 2. Ліпідний склад апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів при ХП, ммоль/л

Показник	Основна група			Група порівняння
	адекватна відповідь на терапію	неадекватна відповідь на терапію	сумарні показники	
Загальний холестерин	4,41±0,45 [#]	6,24±0,63*	4,96±0,50*	3,43±0,84
Вільний холестерин	0,88±0,09	1,08±0,21	0,94±0,16	1,10±0,30
Ефіри холестерину	3,53±0,42*	5,16±0,55*	4,02±0,49*	2,33±0,48
Триацилгліцероли	0,41±0,05*	0,59±0,05*	0,47±0,06*	1,38±0,10
Фосфоліпіди	0,89±0,11*	0,97±0,14 [#]	0,92±0,13*	1,30±0,15

Примітка. * $p \leq 0,05$, різниця достовірна відносно показника групи порівняння; [#] $0,05 \leq p \leq 0,1$, тенденція до змін.

[10]. Наразі у якості одного з предикторів ХП констатують наслідування одного або двох алелей ізоформи апоЕ4 [11]. Білок апоЕ4 на відміну від апоЕ2 і апоЕ3 не містить у своєму складі ні одного цистеїну, тому не може стати на перешкоді агрегації синуклеїну або вільнорадикальному окисненню біомолекул. У центральній нервовій системі апоЕ є єдиним структурним білком тригліцерид-збагачених ліпід-білкових комплексів, а також вектором транспорту холестерину від клітин нейроглиї, де останній синтезується, до нейронів — місця споживання стеролу. З'ясовано, що апоЕ4, порівняно до апоЕ2 і апоЕ3, асоціюється з найвищим рівнем холестерину у складі ліпопротеїнів низької щільності. Результати дослідження (табл. 2) узгоджуються з наведеними висновками і дають змогу припустити, що саме наявність апоЕ4 ізоформи білка є основною причиною збагачення холестерином апоВ-вміщуючих фракцій ліпопротеїнів пацієнтів з ХП, насамперед тих, які мають неадекватну відповідь до фармакотерапії, за аналогією з відомою резистентністю апоЕ4-носіїв до корекції рівня холестерину статинами [12].

Ліпідний склад апоА-вміщуючих ліпопротеїнів у пацієнтів з ХП. Ліпідний склад апоА-вміщуючих фракцій ліпопротеїнів свідчить про вірогідний дефіцит майже всіх

(за виключенням вільного холестерину) ліпідних складових (табл. 3). Суттєвих розбіжностей у концентрації окремих ліпідних складових апоА-ліпопротеїнів поміж пацієнтів з адекватною та неадекватною відповіддю на терапію не виявлено.

Вміст загального білка сироватки крові і окремих класів аполіпопротеїнів у пацієнтів з ХП. Наведене порушення ліпідного обміну супроводжує вірогідне зниження загального білка сироватки крові при ХП (табл. 4). Проте вміст обох класів аполіпопротеїнів, які вивчались, — апоВ і апоА не зазнає суттєвих змін за винятком показника у хворих, що мають неадекватну відповідь до терапії. У останніх спостерігається зниження концентрації апоВ-ліпопротеїнів і тенденція до гіпер-альфа-ліпопротеїнемії.

У літературі гіпер-альфа-ліпопротеїнемію патологією вважають лише умовно, бо частота серцево-судинних захворювань та інших негараздів при високому рівні апоА менша за показник у хворих з низькою концентрацією ліпопротеїнів високої щільності [13]. Гіпер-альфа-ліпопротеїнемію трактують як синдром довголіття, оскільки у осіб з цим варіантом ліпопротеїнів спектра збільшена тривалість життя [14]. У якості причин цієї патології було висунуто дві концепції: прискорення синтезу апоАІ без змін

Таблиця 3. Ліпідний склад апоА-вміщуючих ліпопротеїнів при ХП, ммоль/л

Показник	Основна група			Група порівняння
	адекватна відповідь на терапію	неадекватна відповідь на терапію	сумарні показники	
Загальний холестерин	0,66±0,08*	0,71±0,10*	0,67±0,09*	1,09±0,13
Вільний холестерин	0,33±0,06	0,32±0,04 [#]	0,33±0,05	0,40±0,06
Ефіри холестерину	0,33±0,04*	0,39±0,05*	0,34±0,05*	0,69±0,08
Триацилгліцероли	0,11±0,01*	0,084±0,010*	0,105±0,010*	0,30±0,05
Фосфоліпіди	0,71±0,09*	0,64±0,08*	0,69±0,09*	1,87±0,13

Примітка. * $p < 0,05$, різниця достовірна відносно показника групи порівняння; [#] $0,05 \leq p \leq 0,1$, тенденція до змін.

Таблиця 4. Вміст загального білка сироватки крові і окремих класів аполіпопротеїнів при ХП, г/л

Показник	Основна група			Група порівняння
	адекватна відповідь на терапію	неадекватна відповідь на терапію	сумарні показники	
Загальний білок	66,32±6,99*	71,60±8,65*	67,53±8,22*	83,25±6,18
апоВ	14,61±1,50	10,30±1,09* [@]	13,32±1,84	15,00±1,38
апоА	6,70±0,61 [#]	7,20±0,68 [#]	6,85±0,66 [#]	5,80±0,60

Примітка. $p < 0,05$, різниця достовірна відносно показника: * групи порівняння, [@] пацієнтів з адекватною відповіддю на терапію; [#] $0,05 \leq p \leq 0,1$, тенденція до змін.

у метаболізмі апоАІІ або спадковий дефіцит білків, що переносять ефіри холестерину (ЕХІІВ). Наважимось припустити, що саме останній механізм реалізується у пацієнтів з ХІІ, бо дані наших спостережень узгоджуються з описаними в літературі особливостями ліпідного і апобілкового обміну при цій патології. Збільшення концентрації дефіцитних за ліпідним складом ліпопротеїнів високої щільності при спадковій недостатності ЕХІІВ спричинює гальмування швидкості катаболізму апоА, що призводить до накопичення недоформованих альфа-ліпопротеїнових комплексів у кровообігу.

Атерогенний ліпопротеїновий профіль у пацієнтів з ХІІ. Нами встановлено такий індекс атерогенності у обстежених хворих на ХІІ:

Група	Індекс
Основна	
адекватна відповідь	6,68±0,53
неадекватна відповідь	8,79±0,61
сумарні показники	7,40±0,58
Порівняння	3,15±0,22

Визначення індексу атерогенності при ХІІ дає можливість виявити патологічний стан метаболізму холестерину на тлі його нормального сироваткового рівня (табл. 1) та наявній гіпер-альфа-ліпопротеїнемії (табл. 4). Цей парадокс спричинює насамперед аномальний дефіцитний ліпідний склад апоА-вміщуючих ліпопротеїнів (табл. 3).

Звертає на себе увагу той факт, що до групи ризику передусім потрапляють хворі, що мають неадекватну відповідь до терапії, бо препарати не можуть поліпшити ліпід-

ний обмін, порушений спадковими поліморфізмами та мутаціями білків, задіяними у метаболізмі ліпопротеїнів.

Таким чином, підґрунтям визначених патологічних особливостей ліпідного складу та обміну ліпопротеїнів при ХІІ є поліморфізм апоЕ і рецепторів до цього апобілка, який маніфестує сповільненням елімінації апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів з кровообігу, та спадковий дефіцит білків, що переносять ефіри холестерину, який впливає на ліпідний дефіцит ліпопротеїнів високої щільності і гальмування швидкості катаболізму апоА-вміщуючих ліпопротеїнів. Пацієнти з ХІІ з неадекватною відповіддю до фармакокорекції відмічалися наявністю більших патологічних змін у метаболізмі ліпідів, ніж у хворих з адекватною відповіддю.

Можна припустити, що низькі рівні фосфоліпідів і тригліцеридів сироватки крові при ХІІ свідчать про дефіцит ланки ліпідного обміну, а знижений у 1,5 разу вміст вільного холестерину у пацієнтів з неадекватною відповіддю на терапію, сигналізує про недостатність у системі ліпопротеїнового транспорту стеролу.

Виявлений атерогенний ліпідний склад апоВ-вміщуючих ліпопротеїнів при ХІІ на розгорнутих стадіях спричинює дефіцит функції рецептор-зумовленої елімінації через апоЕ- і апоВ/Е-ліпопротеїнові рецептори. На тлі альфа-ліпопротеїнемії у пацієнтів з ХІІ на розгорнутих стадіях встановлено недоформування апоА-вміщуючих ліпопротеїнових комплексів унаслідок аномальної недостатності ліпідних складових.

Список літератури

1. Иллариошкин С. Н. Конформационные болезни мозга / С. Н. Иллариошкин. — М. : Янус-К, 2003. — 248 с.
2. Болезнь Паркинсона. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / [Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и др.]. — М. : Медицина, 2002. — 335 с.
3. Московко С. П. Мир болезни Паркинсона / С. П. Московко, Г. С. Московко // Нейронews. Психоневрология и нейропсихиатрия. — К., 2007. — 24 с.
4. Дорохов Е. В. Апоптоз в нервных клетках и его роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний / Е. В. Дорохов, Н. Н. Белушкина // Вопросы биологии, медицины и фармац. химии. — 2006. — № 3. — С. 46–51.
5. Greene J. G. Gene expression profiles of brain dopamine neurons and relevance to neuropsychiatric disease / J. G. Greene // J. Physiol. — 2006. — V. 575 (2). — P. 411–416.
6. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease / M. L. De Lau, P. J. Koudstaal, A. Hofman, M. B. Breteler // Amer. J. of Epidemiology. — 2006. — V. 164 (10). — P. 998–1002.
7. Xu Qin. Lipid metabolism in Alzheimer's and Parkinson's disease / Xu Qin, Huang Yadong // Future Lipidology. — 2006. — V. 1, № 4. — P. 441–453.
8. Соколік В. В. Вікові порушення системи транспорту ліпідів при деменції / В. В. Соколік // Вісник проблем біології і медицини. — 2008. — № 6. — С. 123–128.
9. Tan E. K. Variability and validity of polymorphism association studies in Parkinson's disease / E. K. Tan, M. Khajavi, J. I. Thornby // Neurology. — 2000. — V. 55. — P. 533–538.

10. Jasinska-Myga B. Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level, and Parkinson disease dementia / B. Jasinska-Myga, Grz. Opala, Ch. G. Goetz // Archives Neurology. — 2007. — V. 64. — P. 261–265.
11. Harhangi B. S. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study / B. S. Harhangi, M. C. de Rijk, C. M. van Duijn // Neurology. — 2000. — V. 54. — P. 1272–1276.
12. Statin use and the risk of Parkinson disease / A. D. Wahner, J. M. Bronstein, Y. M. Bordelon, B. Ritz // Neurology. — 2008. — V. 70, №16, p. 2. — P. 1418–1422.
13. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease / K. C. Simon, H. Chen, M. Schwarzschild, A. Ascherio // Neurology. — 2007. — V. 69 (17). — P. 1688–1695.
14. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб. : Питер, 1999. — 512 с.

И.В. Богданова, В.В. Соколик

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Общие изменения в белковом и липидном обменах играют существенную роль в патогенезе болезни Паркинсона. Были определены особенности липидного метаболизма и связанных с ним белковых фракций у пациентов с болезнью Паркинсона, которые имеют адекватный ответ на противопаркинсоническую терапию, и у тех, у которых терапевтический ответ нарушен (неадекватен) с формированием вторичной резистентности и потребности в терапевтически необоснованных высоких дозах. Показано, что низкие уровни фосфолипидов и триглицеридов сыворотки крови при болезни Паркинсона свидетельствуют о дефиците звена липидного обмена, а сниженное в 1,5 раза содержание свободного холестерина у больных с неадекватным ответом на терапию сигнализирует о недостаточности в системе липопротеинового транспорта стерола. Выявленный атерогенный липидный состав апоВ-содержащих липопротеинов при болезни Паркинсона на развернутых стадиях заболевания способствует дефициту функции рецептор-обусловленной элиминации через апоЕ- и апоВ/Е-липопротеиновые рецепторы. На фоне альфа-липопротеинемии у пациентов с болезнью Паркинсона на развернутых стадиях установлено недоформирование апоА-содержащих липопротеиновых комплексов вследствие аномальной недостаточности липидных составляющих. Больные с неадекватным ответом на терапию характеризовались наличием более выраженных изменений в метаболизме липидов, чем больные с адекватной реакцией на терапию.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, обмен липидов и белковых фракций.

I.V. Bogdanova, V.V. Sokolik

THE ESTIMATION OF LIPID SPECTRUM FEATURES AND PROTEIN FRACTIONS AT PARKINSON'S DISEASE

The general changes in protein and lipid exchanges play a substantial role in pathogenesis of Parkinson's disease. The features of lipid metabolism and protein fractions related to it were determined at patients with Parkinson's disease, which have an adequate response to antiparkinsonic therapy and at those whose therapeutic response is broken (unadequate) with forming of the secondary resistance and demand in therapeutically groundless high doses. It was showed, that the low indexes of phosphatides and triglycerides in blood serum of patients with Parkinson's disease testifies about the deficiency of a section of the lipid exchange, and maintenance of free cholesterol, which is lowered in 1,5 times, at patients with an inadequate response to the therapy shows the insufficiency of sterol in the system of lipoprotein transportation. The exposed atherogenic lipid composition of apoB-lipoproteins at Parkinson's disease on the developing stages of disease assists in developing of the deficit of receptor eliminative function through apoE- and apoB/E-lipoproteins' receptors. On the background of alphaproteinemia at patients with Parkinson's disease at the developing stages it was determined the deficiency of forming of apoA-lipoprotein complexes due to anomalous insufficiency of lipid constituents. The patients with an inadequate response to the therapy were characterized by the presence of more expressed changes in metabolism of lipids as compared to the patients with an adequate reaction to the therapy.

Key words: Parkinson's disease, exchange of lipid and protein fractions.

Поступила 20.06.11