



УДК 612.67+612.82+616.83

М. В. Белікова, Є. Е. Колєснікова, О. В. Луценко

ВПЛИВ ІНТЕРВАЛЬНОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ВМІСТ ДОФАМІНУ В СТІАТУМІ ЩУРІВ ПРИ СТАРІННІ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОФАМІНОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця

Відомо, що старіння супроводжується зменшенням кількості дофамінергічних (ДА-ергічних) нейронів у структурах мозку людини та тварин, що призводить до зменшення в них секреції дофаміну (ДА) [7]. Досить тривалий час процес згасання секреції ДА залишається компенсованим і не проявляється у вигляді рухових порушень. Однак при подальшому зменшенні синтезу ДА може наступити декомпенсація та можуть виникнути симптоми паркінсонізму [7; 9; 11]. На даний момент лікарі мають різноманітні розроблені методи лікування цього захворювання, у тому числі замісну терапію, що здатна зменшити клінічні прояви дофамінової недостатності (ДА-недостатності) [3]. Більшість із цих методів лікування вимагають постійного застосування та мають побічні ефекти [3], тому актуальним залишається пошук нових засобів і методів корекції ДА-недостатності. Одним із таких засобів нефармакологічної терапії ДА-недостатності можуть бути інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування (ІНГТ), ефективність яких була показана при багатьох інших патологічних станах [2; 4].

Таким чином, **мета** роботи полягала у вивченні впливу ІНГТ на вміст стріатумного ДА у тварин різного віку та при експериментальній ДА-недостатності.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на самцях щурів лінії Вістар, що утворили 6 груп, з яких перші три піддавалися впливу ІНГТ. До 1-ї групи увійшли молоді тварини віком до 6 міс, що пройшли курс ІНГТ (n=12). До 2-ї групи — старі здорові тварини віком 22–24 міс (n=12). У 3-тю групу увійшли тварини віком 22–24 міс з експериментальною дофаміновою недостатністю (ЕДАН) (n=6).

Наступні три групи тварин були контрольними відносно попередніх і не піддавалися впливу ІНГТ: 4-та група — молоді інтактні щури 6-місячного віку (n=12), 5-та група — старі інтактні щури віком 22–24 міс (n=12), 6-та група — інтактні щури з ЕДАН віком 24 міс (n=6).

Створювалась ЕДАН за рахунок лівобічного руйнування мезостріатної ДА-ергічної системи, що здійснювали стереотаксичною ін'єкцією в лівий медіальний пучок переднього мозку 8 мкг 6-гідроксидофаміну (6-ГОДА, Sigma), розчиненого в 4 мкл фізіологічного розчину з 0,1%-ю аскорбіновою кислотою [7].

У дослід відбирали тільки тих тварин, у яких відзначали більше 6 повних (на 360°) обертів рухів за хвилину протягом перших 30 хв після введен-

ня апоморфіну в контрлатеральний бік щодо оперованої півкулі, що свідчило про значний ступінь дегенерації мезостріатної дофамінергічної системи (загибель більше 90 % нейронів) [5].

Щодня протягом 14 днів тварини, що увійшли до 1, 2, 3-ї груп піддавалися впливу гіпоксії в герметичній нормобаричній камері, яка вентильовалася газовою сумішшю, що містить 12 % кисню в азоті, п'ять разів на день по 15 хв. Епізоди гіпоксії чергували з 15-хвилинними перервами, протягом яких тварини дихали атмосферним повітрям. З метою поглинання вуглекислого газу та водяної пари у камері використали адсорбент — натронне вапно.

Тварин 1, 2, 3-ї груп забивали на наступну добу після закінчення 14-денного курсу ІНГТ шляхом декапітації під ефірним наркозом. З метою порівняння лабораторних показників тварин 4, 5, 6-ї груп забивали в тих же умовах, не піддаючи попередньому впливу ІНГТ.

Для вивчення вмісту ДА проводилося двобічне виділення стріатуму в експериментальних тварин. Визначення рівня ДА у стріатумі щурів здійснювалося шляхом оцінки флуоресценції його окисленої форми на спектрофлуориметрі FMA ("Hitachi", Японія) за методом Р. М. Jacobwith і J. S. Richardson [8].



При проведенні досліджень були витримані етичні вимоги Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використуваних для наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

Отримані дані були оброблені методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми "Statistica 6.0 for Windows".

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз проведеного дослідження показав, що в молодих тварин вміст ДА у стріатумі правої півкулі мозку був вірогідно більшим, ніж у стріатумі лівої півкулі (у середньому на 30 %) (таблиця), що відповідало сформованим даним про функціональну асиметрію головного мозку. При цьому в процесі старіння ступінь асиметрії вмісту ДА в структурах стріатуму зменшується. Цей процес здійснюється переважно за рахунок правої півкулі (див. таблицю). У старих тварин з ЕДАН вміст ДА в стріатумі порівняно з інтактними щурами знижується ще більшою мірою та носить більш виражений характер у правій півкулі (30 %) (див. таблицю). Подібне зменшення кількості ДА у стріатумі при ЕДАН практично повністю нівелює кількісні розходження в рівні ДА між правою та лівою півкулями мозку.

Після проведеного двотижневого курсу ІНГТ було виконано повторне кількісне дослідження вмісту ДА у стріатумі лівої та правої півкулі.

При порівнянні концентрації ДА у стріатумі лівої півкулі після ІНГТ із вихідними показниками різних груп тварин статистично вірогідних розходжень виявлено не було (див. таблицю).

Більш помітні зміни у вмісті ДА після курсу ІНГТ нами були виявлені в правій півкулі досліджених тварин (див. таблицю). Так, у молодих і старих щурів у правій півкулі відзначалося вірогідне збільшення концентрації ДА. Однак зростання концентрації ДА в правій півкулі у старих тварин не дозволило відновити в них первісну «біохімічну» асиметрію півкулі. Підвищення вмісту ДА у стріатумі правої півкулі було виявлено й у старих щурів з ЕДАН, але воно хоч і було вірогідним, але незначним.

Механізм отриманих нами змін у вмісті ДА у стріатумі може бути досить складний. При оцінці розглянутого феномена варто враховувати, що ЕДАН є моделлю геміпаркінсонізму, коли руйнуються нейрони строго певної структури мозку. У клінічній практиці лікарі зустрічаються з менш визначеними ситуаціями. Однак в обох випадках в основі патології лежить загибель дофамінергічних

нейронів головного мозку. Зокрема, прояви оксидативного стресу та енергетичний дефіцит, що утворюватиметься у результаті зниження інтенсивності роботи мітохондрій, сприяють розвитку характерного для паркінсонізму апоптозу. На дефект мітохондріального комплексу в компактній частині чорної субстанції в осіб із хворобою Паркінсона вказували M. Gu et al., причому відзначалася відсутність даних змін в інших відділах мозку [6]. Інші автори наголошували, що в умовах адаптації до гіпоксії мітохондрії одержують перевагу в конкуренції за кисень перед мікосомальним окислюванням, у результаті чого відбувається вивільнення кисню для потреб окисного фосфорилювання [2; 4]. Продукція активних форм кисню при цьому знижується, що перешкоджає подальшому розвитку оксидативного стресу й ушкодженню нейронів.

Разом із тим, кількість клітин при експериментальному паркінсонізмі, здатних відповідати на ІНГТ, залишається обмеженою. Можливо, саме ця причина визначає більше виражений характер впливу в стріатумі правої півкулі, де ДА-ергічні нейрони не піддавалися попередньому руйнуванню. Однак стійке підвищення вмісту ДА в мозку в усіх досліджених групах свідчить про позитивний вплив ІНГТ на ДА-ергічні структури мозку, що може служити підставою щодо рекомендації цього методу для корекції ДА-недостатності.

Інтервальний гіпоксичний вплив у використовуваному тренуючому режимі на мозок тварини можна розглядати як дозовано стресовий. В. М. Денисов і співавтори при дослідженні вмісту катехоламінів у різних структурах мозку під дією стресових факторів вказували на зниження рівня норадреналіну при збільшенні концентрації ДОФА в досліджуваних структурах [1]. Автори згадано-

Таблиця

Вміст дофаміну (нмоль/г тканини) в лівому та правому стріатумі до інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань та після них

Групи тварин		Ліва півкуля	Права півкуля
Контроль	Молоді щури	8,82±0,25	11,52±0,24*
	Старі щури	8,69±0,29	10,13±0,26*
	ЕДАН	7,00±0,14	7,13±0,12
ІНГТ	Молоді щури	8,91±0,23	14,73±0,21*#
	Старі щури	8,86±0,21	12,23±0,27*#
	ЕДАН	7,13±0,17	7,71±0,11*#

Примітка. * — Розбіжності вірогідні порівняно із вмістом дофаміну у лівій півкулі відповідної групи тварин, P<0,05; # — розбіжності вірогідні порівняно із вмістом дофаміну у відповідній півкулі контрольної групи тварин, P<0,05.



го дослідження розглядають виявлені зміни вмісту норадреналіну та ДОФА як порушення синтезу цих біологічних амінів. Однак виявлені нами зміни концентрації дофаміну до ІНГТ і після них показують, що підвищення концентрації ДА на фоні підвищення попередника ДА, ДОФА та зниження норадреналіну можуть свідчити про більш швидке накопичення ДОФА як субстрату для синтезу ДА та про гальмування синтезу норадреналіну, який має синтезуватися пізніше, використовуючи ДА як субстрат.

З огляду на залежність активності ферменту тирозингідроксилази від рівня забезпечення нейронів киснем, можна припустити, що зазначена зміна не є порушенням синтезу біологічних амінів, а пристосувальним механізмом, що приводить до збільшення вмісту ДА під впливом ІНГТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Денисов В. М., Рукавишнікова С. М., Горбач Т. В. Биогенные амины головного мозга при стрессовых состояниях // Тезисы докладов III всесоюз. конф. по нейроэндокринологии. — Харьков, 1988. — С. 21-22.
2. Козак Л. П., Терлецька О. І., Ковальчук С. М. Роль окисного метаболізму у формуванні адаптаційного ефекту за умов впливу етанолу та коригуючої дії імпульсного гіпоксичного тренування // Фізіол. журнал. — 2002. — № 48. — С. 74-79.
3. Болезнь Паркинсона / Г. М. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева и др. — М.: Медицина, 2002. — 335 с.
4. Модуляція екзогенним L-аргініном мітохондріального та мікросомального окислювання / Н. М. Кургалюк, Т. В. Серебровська, Є. Е. Колеснікова, Л. І. Алексюк // Фізіол. журнал. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 67-73.
5. Олешко Н. Н. Морфофункциональное исследование взаимодействия глутамат-, холин- и дофаминергической систем в неостриатуме // Физиол. журнал им. И. М. Сеченова. — 1997. — № 1-2. — С. 83-101.
6. Gu M., Owen A. D., Toffa S. E. K. Mitochondrial function, GSH and iron in

neurodegeneration and Lewy body disease // J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 158. — P. 24-29.

7. The cause of Parkinson's disease: MPTP, aging and striatal dopamine loss / O. Hornykiewicz, C. Piffl, G. Schingnitz et al. // Neurodegenerative Disorders: the Role Played by Endotoxins and Xenobiotics. — New York: Raven Press, 1988 — P. 73-80.

8. Jacobowitz P. M., Richardson J. S. Method for the rapid determination of norepinephrin, dopamine, serotonin, in the same brain region // Pharmacol. Biochem. Behavior. — 1979. — Vol. 8, N 5. — P. 515-519.

9. Kostrzewa R. M., Jacobowitz D. M. Pharmacological action of 6-hydroxydopamine // Pharmacol. Rev. — 1974. — Vol. 26. — P. 199-288.

10. Marsden C. D. Parkinson's disease // Lancet. — 1990. — Vol. 335 (8695). — P. 948-952.

11. Neurochemical and behavioral features induced by chronic low dose treatment with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common marmoset: implications for Parkinson's disease? / H. Russ, W. Mi-hatsch, M. Gerlach et al. // Neurosci. Lett. — 1991. — Vol. 123. — P. 115-118.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. Й. Кресюн

СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ КЛІТИНИ ПРИ ГАЛАКТОЗАМІНОВОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ПОХІДНИХ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОНАТОГЕРМАНАТІВ (Повідомлення 2)

Одеський державний медичний університет

Попередніми дослідженнями було доведено, що галактозаміновий гепатит у щурів суттєво стимулював процеси пероксидації ліпідів: на 2-гу добу після затравки гепатотоксином вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду збільшувався більше ніж у 2–2,5 рази [1]. Водночас було встановлено, що при цій експериментальній патології суттєво пригнічувалась ферментативна складова ан-

тирадикального захисту (АРЗ). Наприкінці 2-ї доби після введення токсиканту активність супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах і печінці пригнічувалась у 5 разів, активність каталази — відповідно у 2 і 4,5 рази [1]. Активність як досліджених (СОД, каталаза), так і інших ферментів — регуляторів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), наприклад оксидаз, прямо пропорційно залежить від

структурованості ліпідного бішару біологічних мембран, тобто важливіших їх стабілізаторів [2]. До них належать: природний антиоксидант — інгібітор ПОЛ — вітамін Е, інші природні оксиданти — такі як гормони тироксин і глюкокортикоїди, вітамін К, глутатіон [3]. Біологічно активні речовини (БАР), які гальмують реакції з участю вільних радикалів, локалізуються як у водній, так і у ліпідній фазі клі-

