

## ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ЛЮДЕЙ ПРИ СТАРЕНИИ И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Беликова М.В., Лукьянцева Г.В., Пастухова В.А.

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины

Роль симпатoadреналовой системы особенно важна в механизмах формирования защитных реакций организма на поздних этапах онтогенеза. Старение способно влиять на процессы синтеза и высвобождения катехоламинов, а также на возможность их инактивации. Названные процессы могут быть ограничены снижением активности основных ферментов синтеза: тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы и дофамин- $\beta$ -оксидазы [1,2].

Болезнь Паркинсона (БП) может быть принята как модель преждевременного старения организма человека [3]. В основе болезни Паркинсона лежит необратимая дегенерация нигростриатных дофаминсинтезирующих нейронов, что и приводит к уменьшению синтеза дофамина в стриатуме. При уменьшении количества дофамина ниже критического уровня усиливается активность холинергических нейронов стриатума. В результате изменения нейромедиаторного равновесия возникает нарушение двигательных, постуральных и вегетативных функций, характерные стареющему человеку. Средним возрастом клинической манифестации БП считается 45-55 лет, когда в мозге человека значительно снижается количество активных дофаминергических нейронов. На основании этих данных БП принято относить к возрастозависимой патологии [4-6].

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 16 здоровых молодых добровольцев (группа № 1), 46 здоровых людей пожилого возраста (группа № 2) и 27 больных болезнью Паркинсона,

18 из которых получали L-ДОФА (Леводopa/Карбидопа, 100-250 мг/сут.) в период проведения исследования (группа № 3) и 9 не получали препарат (группа № 4).

Оценку состояния симпатoadреналовой системы проводили путем определения концентрации катехоламинов - адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), ДОФА – по методу Jacobwith P.M., Richardson J.S. (1979) [7], адаптированному для плазмы крови на спектрофлуорометре FMA – («Hitachi», Япония). Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Statistica 8.0 for Windows».

### Результаты исследования и их обсуждение.

Как показали результаты исследования, в процессе старения содержание катехоламинов (КА) в плазме крови изменяется разнонаправлено для различных групп (табл. 1). Так, например, содержание адреналина в плазме крови с возрастом существенно не изменялось. Полученный результат согласуется с данными Mogtow at al. [8,9], которые рассматривали концентрацию адреналина как неизменную по сравнению с молодыми людьми.

Концентрация норадреналина в плазме крови у обследованных нами людей достоверно снижалась при старении на 55 % ( $p < 0,01$ ) (см. табл.1). Обнаруженное изменение концентрации норадреналина согласуется с современными экспериментальными исследованиями, по данным которых при старении было выявлено снижение синтеза норадреналина в старшей возрастной группе с молодыми [10].

**Таблица 1.** Содержание катехоламинов в крови у здоровых молодых и пожилых людей ( $M \pm m$ )

Показатель	Молодые люди	Пожилые люди
Адреналин, нг/мл	2,31 $\pm$ 0,19	2,39 $\pm$ 0,24
Норадреналин, нг/мл	2,78 $\pm$ 0,14	1,23 $\pm$ 0,21**
Дофамин, нг/мл	5,88 $\pm$ 0,37	6,14 $\pm$ 0,44
ДОФА, нг/мл	5,11 $\pm$ 0,12	5,87 $\pm$ 0,17*

**Примечания:** \* - различия по сравнению с показателем у молодых людей,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия достоверны в сравнении с показателем у молодых людей,  $p < 0,01$ .

Количество дофамина в плазме крови обследованных нами здоровых пожилых людей не изменялось с возрастом по сравнению с молодыми людьми. Содержание ДОФА в плазме крови показало достоверное повышение в сравнении с молодыми людьми на 14,9 % ( $p < 0,05$ ) (см. табл.1). Выявленное изменение концентрации ДОФА, возможно, является следствием уменьшения активности фермента ДОФА-декарбоксилазы [10]. Поскольку ДОФА является субстратом для синтеза дофамина, следует предположить, что снижение активности фермента, синтезирующего дофамин, ДОФА-декарбоксилазы, может некоторое время компенсироваться избытком субстрата.

Названные процессы могут быть ограничены снижением активности основных ферментов син-

теза норадреналина (ДА- $\beta$ -оксидазы) и адреналина (N-метилтрансферазы) [11,12]. Кроме того, с возрастом повышается активность одного из ферментов конечного катаболизма и инактивации КА, MAO при сохранении постоянства активности внеклеточного фермента КОМТ. Очевидно, следует учитывать и то, что с возрастом могут изменяться и другие этапы метаболизма КА, такие как высвобождение в кровяное русло и снижения клиренса [11-13].

У больных болезнью Паркинсона определялись количественные отличия по содержанию различных КА в плазме крови в сравнении с группой здоровых пожилых людей. Группа 3, больные без L-ДОФА препаратов, является показательной в отношении эндогенного ресурса синтеза катехола-

минов в организме больного человека. Группа больных болезнью Паркинсона, получавших во время исследования препараты L-ДОФА, является показательной в отношении активности ферментов, участвующих в синтезе катехоламинов и их инактивации в условиях экзогенного поступления субстрата.

Отмечены значительные различия данных для больных принимавших заместительную терапию L-ДОФА, и больных, находящихся на этапе лечения до применения препаратов L-ДОФА.

В группе больных БП без применения L-ДОФА не выявлено отличий содержания норадреналина в плазме крови больных БП по сравнению со здоровыми пожилыми людьми (табл. 2). Вероятно, названные моноамины меньше реагируют на изменение метаболизма нейромедиаторов, характерное для БП. Концентрация адреналина в плазме крови у этой группы пациентов с БП была достоверно ниже, чем у здоровых пожилых людей (на 21,8 %,  $p < 0,05$ ). то есть, гуморальное звено симпатoadrenalовой системы оказалось менее активным по сравнению с группой здоровых пожилых людей. Следует учитывать, что в указанную группу вошли пациенты, которые относительно недавно обратились к противопаркинсоническому лечению и имели менее выраженные нарушения двигательных и висцеральных функций. Неизменный уровень норадреналина при пониженном уровне адреналина по сравнению с группой здоровых людей пожилого возраста говорит об несоответствующих возрасту возможностях адаптации организма к действию неблагоприятных внешних факторов.

В группе больных БП, принимавших препараты L-ДОФА в период их участия в исследовании были выявлены существенные отличия не только от здоровых людей пожилого возраста, но и от пациентов с БП, в комплекс лечения которых не входила заместительная терапия L-ДОФА препаратами. Так, количество адреналина и норадреналина в плазме крови у людей этой группы было повышенным относительно двух предыдущих (см. табл.2). По сравнению с группой здоровых людей пожилого возраста у пациентов с БП, которые принимали L-ДОФА, концентрация адреналина была на 59,8 %, а норадреналина – на 226,8 % выше.

Известно, что L-ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер в отличие от препаратов дофамина, вводимых экзогенно [14]. Таким образом, возникает возможность для избирательного использования названного лекарственного вещества для дальнейшего синтеза КА при условии дос-

точной активности ферментов. Следует учитывать, что препараты L-ДОФА применяются одновременно с блокаторами ДОФА-декарбоксилазы, которые не проникают через ГЭБ. Поэтому образование дополнительных порций дофамина адренергическими нейронами вне ЦНС ограничено. При этом уменьшается возможность расходования введенного L-ДОФА на периферии для синтеза ДА, однако остается путь дополнительного синтеза норадреналина из L-ДОФА с помощью катехоламин- $\beta$ -гидроксилазы [14, 15]. Таким образом, происхождение дополнительного количества норадреналина становится очевидным. Возможно, норадреналин как симпатический нейромедиатор является более важным для организма в условиях нарушения медиаторного обмена, характерного при БП.

Содержание адреналина не возрастает одновременно с увеличением норадреналина. Вероятно, активность фермента N-метилтрансферазы остается неизменной в условиях дефицита дофамина в организме. Результаты отдельных исследований, представленных в литературе, отмечают возникновение дегенеративных изменений в клетках мозгового вещества надпочечников [16], которое и является местом синтеза наибольшего количества адреналина, выявляемого в периферической крови. Описанные изменения сопровождаются уменьшением содержания всех групп катехоламинов в крови. Поэтому, несмотря на повышение количества субстрата для дальнейшего синтеза адреналина, его количество в крови может сохраняться на постоянном уровне и даже уменьшаться.

В плазме крови у больных болезнью Паркинсона, находящиеся на этапе лечения до применения препаратов L-ДОФА были отмечены пониженные количества дофамина (на 16,6%,  $p < 0,05$ ) и ДОФА (27,3 %,  $p < 0,05$ ) относительно здоровых людей пожилого возраста (табл. 2). Уменьшение количества дофамина в плазме крови может быть связано не только с гибелью дофаминсинтезирующих клеток, но и с изменением любого из механизмов, предшествующих высвобождению дофамина (снижение активности тирозингидроксилазы, дефицит кофакторов для синтеза дофамина – аскорбиновой кислоты,  $\text{Cu}^{2+}$ , фумарата, АТФ) [15] или его обратного нейронального захвата. Количество норадреналина в плазме крови у пациентов БП существенно не отличалось от содержания его у здоровых пожилых людей. Поэтому активация трансформации дофамина в норадреналин, а данном случае не может рассматриваться как причина понижения концентрации дофамина.

**Таблица 2.** Содержание катехоламинов в плазме крови здоровых пожилых людей и больных болезнью Паркинсона (M $\pm$ m)

Показатель	Здоровые пожилые люди	Больные БП, без L-ДОФА	Больные БП, принимающие L-ДОФА
Адреналин, нг/мл	2,39 $\pm$ 0,24	1,87 $\pm$ 0,16*	3,82 $\pm$ 0,23*
Норадреналин, нг/мл	1,23 $\pm$ 0,21	1,13 $\pm$ 0,31	4,02 $\pm$ 0,22**
Дофамин, нг/мл	6,14 $\pm$ 0,44	5,12 $\pm$ 0,17*	15,66 $\pm$ 1,02**#
ДОФА, нг/мл	5,87 $\pm$ 0,17	4,27 $\pm$ 0,31*	8,16 $\pm$ 0,43**#

**Примечания.** \* отличия достоверны по сравнению со здоровыми пожилыми людьми;  $p < 0,05$ ; \*\* - отличия достоверны по сравнению со здоровыми пожилыми людьми,  $p < 0,01$ ; # - отличия достоверны в сравнении с больными БП, не принимавшими препараты L-ДОФА,  $p < 0,01$ .

Заместительная терапия препаратами L-ДОФА привела к выраженному увеличению содержания

дофамина (на 155 %,  $p < 0,01$ ) и ДОФА (на 39 %,  $p < 0,05$ ) в плазме крови. Обнаруженное увеличение ко-

нцентрації дофаміна і ДОФА касалось як отличий от группы здоровых пожилых людей, так и от больных с БП, не получавших L-ДОФА препараты.

#### Выводы.

1. Изменения в содержании катехоламинов, наступающие с возрастом, проявились в уменьшении концентрации норадреналина на фоне повышения количества ДОФА. Вместе с тем концентрация адреналина и дофаміна не изменялась в ходе естественного старения.

2. Изменение синтеза катехоламинов является

ся общим явлением, сопровождающим патогенез болезни Паркинсона, а не только процессом, затрагивающим центральные нейроны.

3. Применение препаратов L-ДОФА в период в исследовании привело к повышению количества ДОФА, дофаміна, норадреналина и адреналина в плазме крови.

В дальнейших работах планируется изучение уровня катехоламинов сыворотки крови здоровых людей и с болезнью Паркинсона в различные возрастные периоды.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Колчинская А.З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А.З. Колчинская, Т.Н. Цыганова, Л.А. Остапенко. - М.: Медицина, 2003. - 408 с.
2. Effects of Aging on the Responsiveness of the Human Cardiac Sympathetic Nerves to Stressors / [Esler M.D., Thompson J.M., Kaye D.M. et al.] // Circulation. - 1995. - V.91, № 2. - P. 351-358.
3. Фролькис В.В. Возрастные предпосылки развития паркинсонизма / В.В. Фролькис, С.Г. Бурчинский, Ю.Е. Рущкевич // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1988. - № 9. - С. 137-145.
4. Free radicals in Parkinson's disease / [Koutsilier E., C. Scheller, E. Grunblatt et al.] // J. Neurol. - 2002. - V. 249, № 2. - P. 1-5.
5. Cost of Parkinson's disease in Europe / [Lindgren P., von Campenhausen S., Spottke E, et al.] // Eur. J. Neurol. - 2005. - № 12. - P. 68-73.
6. Wakabayashi K. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease/K. Wakabayashi, H. Takahashi // Eur. Neurol. - 1997. - V. 38 (Suppl. 2). - P. 2-7.
7. Jacobwith P.M. Method for the rapid determination of norepinephrin, dopamine, serotonin, in the same brain region / P.M. Jacobwith, J.S. Richardson // Pharmacol. Biochem. Behavior. - 1979. - V.8, № 5. - P. 515-519.
8. Ade difference in the plasma clearance mechanisms for epinephrine and norepinephrine in humans / [Morrow L.A., Linares O.A., Hill T.J. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1987. - V. 65. - № 3. - P. 508-511.
9. Фармакологическая модуляция центральной дофаминергической передачи в неостриатуме крыс (микродиагностическое исследование): Тезисы докладов VIII Международного симпозиума Санкт-Петербургского общества физиологов, биохимиков, фармакологов им. И.М.Сеченова. Раевский К.С. (29-31 октября. 2002г.). - 2002. - С. 36.
10. Age-related changes of dopamine, noradrenaline and adrenaline in adrenal glands of mice / [Amano A., Tsunoda M., Aigaki T. et al.] // Geriatr. Gerontol. Int. - 2013. - V.13 (2) - P. 490-496.
11. Hoeldtke R.D. Effects of aging on catecholamine metabolism / R.D. Hoeldtke, K.M. Cilmi // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1985. - V. 60, № 3. - P. 479-484.
12. Regulation of Peripheral Catecholamine Responses to Acute Stress in Young Adult and Aged F-344 Rats / [McCarty R., Pacak K., Goldstein D.S. et al.] // Stress. - 1997. - V. 2, № 2. - P. 113-122.
13. Landsberg L. Unique problems in the treatment of the older hypertensive male. Introduction: increased sympathetic nervous system activity in the elderly / L. Landsberg // Br. J. Clin. Pract. Suppl. - 1994. - V. 74. - P. 1-3.
14. Болезнь Паркинсона / [Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др.]. - М.: Медицина. - 2002. - 335с.
15. Alam M.R. Local administration of L-DOPA in the chicken ventromedial hypothalamus increases dopamine release in a dose-dependent manner / M.R. Alam, F. Yoshizawa, K. Sugahara // Neurosci. Lett. - 2012. - V. 529, № 2. - P. 150-154.
16. Adrenal medulla and Parkinson's disease / [Stoddard S.L., Merkel G.J., Cook J.A. et al.] // Microsc. Res. Tech. - 1994. - V. 29, № 2. - P. 151-154.

**Беликова М.В., Лукьянцева Г.В., Пастухова В.А.** Изменение содержания катехоламинов в плазме крови у людей при старении и болезни Паркинсона // Український медичний альманах. - 2013. - Том 16, № 2. - С. 108-110.

Изменения в содержании катехоламинов, наступающие с возрастом, проявляются в уменьшении концентрации норадреналина на фоне повышения количества ДОФА. Снижение синтеза катехоламинов при болезни Паркинсона является общим явлением, сопровождающим патогенез заболевания, а не только процессом, затрагивающим центральные нейроны.

Применение препаратов L-ДОФА в период в исследовании привело к повышению количества ДОФА, дофаміна, норадреналина и адреналина в плазме крови.

**Ключевые слова:** катехоламины, болезнь Паркинсона, старение.

**Бєлікова М.В., Лук'янцева Г.В., Пастухова В.А.** Зміни вмісту катехоламінів в плазмі крові у людей при старінні та хворобі Паркінсона // Український медичний альманах. - 2013. - Том 16, № 2. - С. 108-110.

Зміни вмісту катехоламінів в плазмі крові людини із віком проявились у зменшенні рівня норадреналіну на тлі підвищення ДОФА. Зниження синтезу катехоламінів при хворобі Паркінсона є загальним явищем, яке супроводжує патогенез захворювання, а не відноситься тільки до центральних нейронів. Застосування препаратів L-ДОФА під час дослідження призвело до підвищення синтезу ДОФА, дофаміну, адреналіну та норадреналіну.

**Ключові слова:** катехоламіни, хвороба Паркінсона, старіння.

**Belikova M.V., Lukyantseva G.V., Pastukhova V.A.** Change in plasma catecholamine levels in people in aging and Parkinson's disease // Український медичний альманах. - 2013. - Том 16, № 2. - С. 108-110.

Change amount of catecholamines, comings with age, show up in diminishing of concentration of noradrenaline on a background the increase of amount of DOPA. A decline of synthesis of catecholamines at Parkinson's disease is the general phenomenon, accompanying pathogenesis of disease, rather than just process, affecting central neurons. Application of preparations of L-DOPA in a period in research resulted in the increase of amount of DOPA, dopamine, noradrenaline and adrenaline in plasma of blood.

**Key words:** catecholamines, Parkinson's disease, aging.

Надійшла 14.01.2013 р.  
Рецензент: проф. Н.К.Казімірко