

УДК: 616.831-001,,137<sup>с</sup>**М.В. Белікова****ЗМІНИ ВМІСТУ ДОФАМІНУ В СТІАТУМІ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ТВАРИН ПРИ СТАРІННІ ТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОФАМІНОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ***Національний Університет фізичного виховання та спорту України***Белікова М.В.** Зміни вмісту дофаміну в стріатумі та антиоксидантної активності тварин при старінні та при експериментальній дофаміновій недостатності // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 19-21.

В роботі показано розподіл дофаміну в стріатумі правої та лівої півкулі мозку та зміни розподілу із віком та при експериментальній дофаміновій недостатності. Виявлено зменшення активності антиоксидантних ферментів плазми крові на тлі підвищення перекисного окислення при старінні та експериментальній дофаміновій недостатності. Знайдено кореляційний взаємозв'язок вмісту дофаміну в стріатумі та активності антиоксидантних ферментів.

**Ключові слова:** дофамін, експериментальна дофамінова недостатність, малоновий діальдегід, каталаза, супероксиддисмутаза.

**Белікова М.В.** Изменения содержания дофамина в стриатуме и антиоксидантной активности у животных при старении и экспериментальной дофаминовой недостаточности // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 19-21.

В работе показано распределение дофамина в стриатуме правого и левого полушария мозга и изменение распределения, характерное старению и экспериментальной дофаминовой недостаточности. Выявлено уменьшение активности антиоксидантных ферментов плазмы крови на фоне повышения перекисного окисления при старении и экспериментальной дофаминовой недостаточности. Обнаружена корреляционная связь содержания дофамина в стриатуме и активностью антиоксидантных ферментов.

**Ключевые слова:** дофамин, экспериментальная дофаминовая недостаточность, малоновый диальдегид, каталаза, супероксиддисмутаза.

**Belikova M.V.** Changes in the content of dopamine in the striatum and antioxidant activity of animals during aging and experimental dopamine insufficiency // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 19-21.

The work shows the distribution of dopamine in the striatum of the right and left hemispheres of the brain and change distribution is characteristic of the aging and experimental dopamine insufficiency. Revealed a decrease of the activity of antioxidant enzymes of blood plasma on the background of increase of lipid peroxidation during aging and experimental dopamine insufficiency. Discovered a correlation between the content of dopamine in the striatum and the activity of antioxidant enzymes.

**Key words:** dofaminum, experimental dofamin insufficiency, littlenew dialdehyde, catalasum, superoxidum-dismutazium.

**Актуальність теми.** Вільнорадикальна теорія старіння Денхама Хармана (Denham Harman, 1972) передбачає, що причиною багатьох вікових змін є окислювальне пошкодження структур організму. Якщо в організмі в процесі старіння продукція активних форм кисню переважає над активністю антиоксидантних систем, виникає окислювальний стрес [5,9,10]. Антиоксидантна система у багатьох аспектах є основою антистаріння, від якої певною мірою залежить тривалість життя організму [11,12]. Вірогідним є припущення про геропротектну дію агентів, які спроможні підвищувати антиоксидантний потенціал.

Серед вікових факторів при старінні великого значення набувають дегенерація дофамінергічних нейронів чорної субстанції й зниження концентрації дофаміну в стріатумі [13]. Коли вміст дофаміну в стріатумі знижується на 60-80%, розвивається стійка патологія - хвороба Паркінсона (ХП), яку деякі автори розглядають як стан передчасного старіння [4].

Найбільш вірогідними механізмами, що

викликають апоптоз в дофамінергічних структурах при ХП, як і при старінні, є механізми активації окислювального стресу [13,14]. Дослідження концентрації нігостріатного дофаміну, визначення продуктів перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ) і активності антиоксидантного захисту можуть бути використаними для оцінки ступеня розвитку патологічного процесу.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводились на самцях білих щурів лінії Вістар (n=48), які були поділені на 3 групи: 1 група складалась із тварин віком 6 міс, 3 – із старих щурів віком 24 міс., група 3 складалась із щурів 22-24 міс, які були прооперовані у віці 6 міс. задля досягнення стану експериментальної дофамінової недостатності (ЕДАН) шляхом лівостороннього введення нейротоксичу 6-ГОДА в передньо-латеральний мозковий пучок та утримувались на звичайному режимі харчування.

Концентрацію дофаміну в стріатумі тварин визначали за методом Jacobowitz P.D., Richardson J.S. (1979) на спектрофлуорометрі FMA –

(“Hitachi”, Японія) [8]. Малоновий діальдегід (МДА) в плазмі крові визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [3]. Визначення активності каталази (КАТ) у плазмі крові проводилося за допомогою реакції розщеплення перекису водню в присутності молібдату амонію, який базується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс [1]. Визначення активності супероксиддисмутази (СОД) людей та тварин проводилося за методом Чевари С. і співавт. [6].

При проведенні досліджень були витримані етичні вимоги Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для наукової мети (Страсбург, 1986).

**Результати досліджень та їх обговорення.** При дослідженні розподілу дофаміну виявлена достовірна перевага вмісту дофаміну в стріатумі правої півкулі мозку молодих тварин в порівнянні з лівим стріатумом (на 30 %,

$p < 0,05$ ). Отримані дані співпадають з відомими свідченнями про функціональну асиметрію головного мозку [2,15].

В процесі старіння вміст дофаміну в стріатумі зменшувався, найбільш суттєво в правій півкулі мозку. Так, якщо у старих тварин вміст дофаміну в лівій півкулі не відрізнявся від молодих, то в правій півкулі вказаний показник був меншим в середньому на 12 % ( $p < 0,05$ ). В результаті, у старих тварин вміст дофаміну в правому стріатумі перевищував його вміст в лівому на 16,6 % ( $p < 0,05$ ). Знайдений факт свідчить про зменшення ступеню асиметрії в розподілі дофаміну відносно півкуль мозку тварин при старінні.

При вивченні вікових особливостей стану перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи в плазмі крові експериментальних тварин знайдено підвищення вмісту МДА у старих тварин на 12,6 % ( $p < 0,05$ ), в порівнянні з молодими (табл. 1).

**Таблиця 1.** Показники ПОЛ та антиоксидантного захисту у різних за віком експериментальних тварин та при ЕДАН ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

| Групи тварин | МДА, мкМ/л                        | СОД, у.о.                                      | КАТ, ммоль/хв/г білка             |
|--------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Молоді       | 1,43 $\square$ 0,04               | 2,52 $\square$ 0,07                            | 49,04 $\square$ 0,98              |
| Старі        | 1,61 $\pm$ 0,013 $\blacktriangle$ | 0,77 $\pm$ 0,02 $\blacktriangle\blacktriangle$ | 35,23 $\pm$ 1,74 $\blacktriangle$ |
| Старі з ЕДАН | 1,67 $\pm$ 0,03 *                 | 1,42 $\pm$ 0,03 **                             | 43,43 $\pm$ 2,11 **               |

**Примітка:**  $\blacktriangle$  - різниця достовірна в порівнянні з молодими тваринами,  $p < 0,05$ ;  $\blacktriangle\blacktriangle$  - різниця достовірна в порівнянні з молодими тваринами,  $p < 0,01$ ; \* - різниця достовірна в порівнянні із старими інтактними тваринами,  $p < 0,05$ ; \*\* - різниця достовірна в порівнянні із старими інтактними тваринами,  $p < 0,01$ .

Зареєстровано одночасне зменшення активності ферментів антиоксидантного захисту у старих тварин. Так, у старих тварин в порівнянні з молодими активність СОД в плазмі крові була нижча в середньому на 69,4 % ( $p < 0,01$ ), а КАТ – на 28,2 % ( $p < 0,05$ ).

За умов адаптації до окислювального стресу мітохондрії отримують перевагу в конкуренції за кисень перед мікросомальним окисленням. В результаті відбувається вивільнення кисню для потреб окислювального фосфорилування [7,11]. Продукція активних форм кисню при цьому зменшується, рівень прояву ПОЛ також знижується. При недостатній активності антиоксидантних систем виникають умови для розвитку оксидативного стресу. Дофамінергічна природа нейронів сприяє його розвитку. Токсичні продукти аутоокислення дофаміну, семіквінони, здатні полімеризува-

тись у нейромеланін. Окислення дофаміну за допомогою фермента MAO-B призводить до утворення перекису водню та виникнення високотоксичних гідроксильних радикалів [10]. Таким чином, порушення метаболізму дофаміну та зміни стану ПОЛ та антиоксидантної системи можуть мати безпосередній зв'язок.

**Аналіз кореляційних зв'язків між концентрацією дофаміну в стріатумі та показниками антиоксидантного захисту.** Достовірного кореляційного зв'язку між вмістом МДА в плазмі крові та концентрацією дофаміну в стріатумі мозку всіх груп досліджених тварин не виявлено.

Знайдені кореляційні залежності між вмістом дофаміну в стріатумі мозку тварин і активністю антиоксидантних ферментів у плазмі крові у старих тварин (таб. 2).

**Таблиця 2.** Коефіцієнт кореляції рангів Спірмена між вмістом дофаміну в стріатумі лівої та правої півкуль мозку та активністю антиоксидантних ферментів у старих тварин

| Показник | Вміст дофаміну в лівому стріатумі | Вміст дофаміну в правому стріатумі |
|----------|-----------------------------------|------------------------------------|
| МДА      | NS                                | NS                                 |
| СОД      | $R = 0,69$ , $p < 0,05$           | $R = 0,85$ , $p < 0,01$            |
| КАТ      | $R = 0,81$ , $p < 0,01$           | $R = 0,62$ , $p < 0,05$            |

Так, активність СОД і КАТ знаходилась в позитивному зв'язку з концентрацією дофамі-

ну в стріатумі лівої та правої півкулі мозку у старих тварин. Отримані результати підтвер-

джують значення антиоксидантного захисту в збереженні та відновленні синтезу дофаміну в стріатумі. Знайдені взаємозв'язки вказують також на можливість існування наявності центральної регуляції антиоксидантного захисту організму.

У старих тварин з ЕДАН не знайдено статистично достовірних зв'язків кількості стріатного дофаміну в правій та лівій півкулях мозку з активністю ферментів антиоксидантного захисту в плазмі крові. Такі відміни від старих інтактних тварин можуть свідчити про те, що відновлення пошкоджених дофамін синтезуючих структур мозку не відбулося достатньо для організації антиоксидантного захисту в повно-

му обсязі, притаманному старим інтактним тваринам.

**Висновки:** 1. В мозку молодих тварин існує асиметрія розподілу дофаміну, переважаюча кількість дофаміну сконцентрована в стріатумі правої півкулі.

2. У старих щурів, порівняно з молодими, в плазмі крові відмічається підвищений вміст показника ПОЛ – МДА та зменшена активність ферментів антиоксидантного захисту СОД та КАТ.

3. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом дофаміну в стріатумі та рівнем активності ферментів антиоксидантного захисту в плазмі крові старих тварин.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Королюк М.А.** Метод определения активности каталазы/ М.А. Королюк, А.И. Иванова, И.Т. Майорова [и др.] // Лаб. дело-1988. - № 1. - С. 16-19.
2. **Михайлова Г.З.** Морфологические характеристики маунтеровских нейронов золотых рыбок с измененной асимметрией моторного поведения / Г.З. Михайлова, Н.Р. Тирас, В.Д. Павлик [и др.] // Нейрофизиология – 2006. – Т.38. - №1. – С.18-31.
3. **Стальная И.Д.** Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты/ И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // В кн.: Совр. Методы в биохимии. Под ред. Ореховича В.Н.–М.: Медицина, 1977– С. 66-67.
4. **Фролькис В.В.** Возрастные предпосылки развития паркинсонизма /В.В.Фролькис, С.Г.Бурчинский, Ю.Е.Рущкевич//Журн.Невропатологии и психиатр. – 1988. - № 9. – С.137-145.
5. **Фролькис В.В.** Влияние зиксорина как индуктора микросомального окисления на теплопродукцию, активность антиоксидантной системы и продолжительность жизни старых крыс / В.В. Фролькис, Е.И. Жеребицкая, Х.К. Мурадян // Пробл. стар. и долгол. - 1995. – Т. 5. - № 1-2. - С.18-26.
6. **Чевари С.** Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чабба, Й. Секей. // Лаб дело – 1985. - № 11. – С. 678-681.
7. **Esler M.D.** Effects of Aging on the Responsiveness of the Human Cardiac Sympathetic Nerves to Stressors / M.B. Esler, O.M. Thompson, B.M. Kaye [et al.] // Circulation. -1995. -V.91, № 2. - P. 351-358.
8. **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.
9. **Jodko K.** Oxidative stress in the neurodegenerative diseases--potential antioxidant activity of catecholamines / K. Jodko, G. Litwinemko // Biochem. 2010; 56(3):248-59.
10. **Golz M.E.** Oxidative stress. Free radical production in neural generation / M.E. Golz, E. Kung, P. Rieder [et. Al.] // Pharmacol. Ther.–1994.–V.63.– P.37-122.
11. **Noor R.** Superoxide dismutase-applications and relevance to human diseases/ R. Noor, S. Mittal, I. Iqbal / Med Sci Monit. - 2002. – Sep. 8(9):RA210-5. Review. PMID: 2218958 [PubMed - indexed for MEDLINE].
12. **Orr W.C.** Effects of Cu, Zn superoxide dismutase overexpression on life span and resistance to oxidative stress in transgenic *Drosophila melanogaster* /W.C. Orr, R.S. Sohal // Arch. Biochem. Biophys. - 1993. – V. 301. - P. 34-40.
13. **Poon H. F.** Free radicals and brain aging / H.F. Poon, V. Calabrese, G. Scapagnini [et al.] // Clin Geriatr Med. - 2004 May. - № 20 (2). – P. 329-59.
14. **Tan S.** Oxidative stressinduced a form of programmed cell death with characteristics of both apoptosis and necrosis in neuronal cell / S. Tan, M. Wood, P. Maher// J.Neurochem. – 1998. – V.7. – P.95-105.
15. **Vernaleken I.** Asymmetry in dopamine D (2/3) receptors of caudate nucleus is lost with age / I. Vernaleken, C. Weibrich, N. Siessmeier [et al.] // Neuroimage. - 2007. – V. 34. - № 3. - P.87.

Надійшла 11.04.2013 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін