

3. Sagdilek E. Evaluation of platelet function and lack of response to epinephrine in pregnant women. / E. Sagdilek, N. I. Buyukcoskun, K. Ozluk // Int J Lab Hematol. – 2007. – Vol. 29(4). – P. 302-309.
4. Vidović A. Exaggerated platelet reactivity to physiological agonists in war veterans with posttraumatic stress disorder / A. Vidović, M Grubišić-Ilić, D. Kozarić-Kovačić [et al.]// Psychoneuroendocrinology. –2011. – Vol. 36(2). – P. 161-172.
5. Villacorta A. S. High on-treatment platelet reactivity predicts cardiac events in patients with drug-eluting stents / A. S. Villacorta, Junior H. Villacorta, M. J. Batista [et al.] // Arq Bras Cardiol. – 2013. – Vol. 100(3). – P. 221-228.

Реферати

МЕХАНІЗМИ ПІДВИЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Баринов Е. Ф., Мамедалієва С., Барінова М. Е.,
Твердохліб Т. А.

Встановлена можливість підвищення функціональної відповіді гіпореактивних тромбоцитів при їх стимуляції *in vitro* субпороговою дозою АДФ і Адреналіну у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку (ХІМ). У дослідження включені 48 пацієнтів з діагнозом ХІМ 1-2-ї стадії. Аналіз функціонального стану тромбоцитів проводили *in vitro* на момент госпіталізації пацієнтів на агрегометрі фірми Chrono - Log (США). Група пацієнтів з вихідною гіпоадренореактивністю – $14,5 \pm 2,6\%$ була досить гетерогенною (в I-квартилі -5% і III- 21%). Низька відповідь тромбоцитів на Адреналін і АДФ була обумовлена зниженням ендогенної секреції АДФ з гранул, тобто - лімітованою адаптаційною реакцією. АДФ-індукована агрегація (EC50) побічно відображає силу адаптаційної реакції, яка зумовлює можливість сумарні ефектів Адреналіну і АДФ. З'ясування механізмів адаптації тромбоцитів при дії екзогенних сигналів дозволить розширити тактику фармакологічної корекції спрямованої на профілактику тромбозу за умов ХІМ.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, функціональний стан тромбоцитів, Адреналін, АДФ.

Стаття надійшла 15.10.2014 р.

MECHANISMS OF THE INCREASING OF THE PLATELETS FUNCTION AT CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Barinov E. F., Mamedaliyeva S., Barinova M. E.,
Tverdokhleba T. A.

Established the possibility to increase the functional response hyporeactive platelets during stimulation *in vitro* with subthreshold dose of ADP and Epinephrine in patients of chronic cerebral ischemia (CCI). The study included 48 patients with diagnose of CIM 1-2 stage. Analysis of the functional state of platelets *in vitro* was carried out at the time of hospitalization prior to conservative therapy. Study was carried out on the aggregometer Chrono - Log (USA). Group of patients with baseline hyporeactivity ($14,5 \pm 2,6\%$) is sufficient heterogeneous (in the I-quartile is 5% and III -21%). Low initial response of platelets to Epinephrine and ADP was a consequence of the reduced secretion of endogenous ADP from the granules, i.e it is limited of the adaptive response of platelets. ADP-induced aggregation of platelets (EC50) indirectly reflects the force of adaptive response, which predetermines the possibility of summation of the Epinephrine and ADP effects. Determination of the mechanisms of platelets adaptation against the action of exogenous signals will expand tactics of pharmacological correction aimed at thrombogenesis prevention.

Key words: chronic cerebral ischemia, aggregation of the platelets, Epinephrine, ADP.

Рецензент Запорожець Т.М.

УДК 616. 152. 21 - 003. 96: 612. 67

М. В. Беликова, Я. В. Зиневич, А. В. Луценко, С. П. Краснова, В. А. Пастухова
Національний університет фізичного виховання і спорту України

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ СТАРЕНИИ

В процессе старения содержание норадреналина в плазме крови достоверно уменьшается, а ДОФА увеличивается по сравнению с группой молодых людей. Активация с возрастом процессов ПОЛ, на которую указывает повышение концентрации МДА, не компенсируется антиоксидантной защитой, что характерно для состояния окислительного стресса, развивающегося при старении. Пониженное содержание норадреналина в плазме крови у людей пожилого возраста, указывает на уменьшении активности нейронального периферического звена симпатoadреналовой системы. Одновременное повышение содержание ДОФА при старении показывает понижение активности ферментов последующего синтеза катехоламинов. Следовательно, организм пожилого человека не обладает достаточной резистентностью для преодоления окислительного стресса.

Ключевые слова: катехоламины, кровь, антиоксидантная система.

Роль катехоламинов (КА) особенно важна в механизмах формирования защитных реакций организма при старении [6, 8]. К возрастным изменениям можно отнести особенности синтеза, высвобождения, поглощения и метаболизма ферментами клеток и плазмы крови, а также трансформацию в печени [14]. Прооксидантная теория старения, созданная Денхамом Харманом в 1972 году, предполагает, что возрастные изменения во многом опосредованы окислительным повреждением структур организма. Если в стареющем организме продукция активных форм кислорода и агрессивных промежуточных продуктов восстановления кислорода преобладает над активностью антиоксидантных систем, возникает окислительный стресс [2, 11].

В исследовании участвовали 16 здоровых молодых добровольцев (группа 1), 46 здоровых людей пожилого возраста (группа 2). Вторая группа находилась под наблюдением в Институте геронтологии АМН Украины. У всех участников исследования проводились измерения содержания КА адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА [9] в плазме крови. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали по содержанию малонового диальдегида (МДА), а активность антиоксидантных систем оценивали по активности ферментов каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови.

Результаты исследования и их обсуждение. В процессе старения содержание КА в плазме крови изменяется разнонаправлено для различных групп КА. Так, например, содержание адреналина в плазме крови с возрастом существенно не изменялось. Полученный результат согласуется с данными Mogtow at al. 1987 г. О неизменной концентрации адреналина по сравнению с молодыми людьми. Концентрация норадреналина в плазме крови у обследованных нами людей достоверно снижалась при старении 55% ($p < 0,01$). Обнаруженное изменение согласуется с общепринятыми взглядами на возрастное изменение синтеза и высвобождение норадреналина. Количество дофамина в плазме крови здоровых пожилых людей не изменялось с возрастом по сравнению с молодыми людьми (табл.1).

Таблица 1

Содержание катехоламинов в плазме крови у здоровых молодых и пожилых людей (M±m)

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

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

Среди изучаемых показателей концентрация ДОФА и изменения ее в возрастном аспекте является наименее изученным. Изменение в процессе старения содержание ДОФА в плазме крови проявилось в достоверном повышении в сравнении с молодыми людьми 14,9 % ($p < 0,05$) (см. табл.1). Возможно изменение концентрации ДОФА является следствием уменьшения активности фермента ДОФА-декарбоксилазы. Поскольку ДОФА является субстратом для синтеза дофамина, можно предположить, что снижение активности фермента, синтезирующего дофамин, ДОФА-декарбоксилазы, может некоторое время компенсироваться избытком субстрата.

Очевидно, старение само по себе способно повлиять на процессы синтеза и высвобождения КА, а также на возможность их инактивации, которые могут быть ограничены снижением активности основных ферментов синтеза норадреналина (ДА-β-оксидазы) и адреналина (N-метилтрансферазы) [14]. Кроме того, с возрастом повышается активность одного из ферментов конечного катаболизма и инактивации КА, MAO при сохранении постоянства активности внеклеточного фермента КОМТ. Содержание адреналина не возрастает одновременно с увеличением норадреналина. Вероятно, активность фермента N-метилтрансферазы остается неизменной в условиях дефицита дофамина в организме [16].

Активность свободнорадикального окисления увеличивается с возрастом [1], о чем свидетельствует достоверное повышение с возрастом концентрации МДА в плазме крови (в среднем на 19 %, $p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели перекисного окисления и антиоксидантной защиты у здоровых людей различного возраста (M±m)

Показатель	Молодые (группа 1)	Пожилые (группа 2)
МДА, нмоль/л	2,1±0,1	2,5 ±0,2*
СОД, у.е.	9,5±0,4	8,2 ± 0,2*
КАТ, ммоль/мин/г белка	44,2 ±1,5	38,5 ± 2,3*

Примечание: *- $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми молодыми людьми.

Основным источником супероксидного радикала и его менее токсичного стероидного продукта H_2O_2 является аутоокисление восстановленных компонентов митохондриального электронотранспортного каскада. Интенсивность продукции перекиси водорода митохондриями определяется степенью восстановленности дыхательных переносчиков, и она максимальна в условиях отсутствия акцептора фосфата [3, 4]. Следующим источником АФК,

проявляющих агрессивность является активированная НАДФ·Н-оксидаза фагоцитирующих клеток, которые используют перекисную активность и свободные радикалы как естественный механизм биологической защиты.

Некоторое количество супероксидного радикала и перекиси водорода продуцируется ферментами цитозоля ксантиноксидазой и альдегидоксидазой [7, 12]. Кислородные радикалы могут образовываться также в реакциях самоокисления ферридоксина и гемопротеинов и при аутоокислении катехоламинов. В случае с катехоламинами одновременно с образованием О-хинонов в среду выделяются 2 электрона, которые могут захватываться молекулярным кислородом с образованием супероксидного радикала [13].

Выделение в среду H_2O_2 происходит также при окислительном дезаминировании моноаминов, таких как норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин. Этот процесс катализируется моноаминоксидазой, локализованной на наружной мембране митохондрий [4].

У пожилых людей отмечалось снижение активности СОД в плазме крови (в среднем, на 14 %, $p < 0,05$). Активность КАТ также понижалась (в среднем, на 13 %, $p < 0,05$), по сравнению с молодыми (см. табл. 2). Данные изменения говорят о том, что активация с возрастом процессов ПОЛ, на которую указывает повышение концентрации МДА, не компенсируется антиоксидантной защитой, что характерно для состояния оксидативного стресса, развивающегося при старении.

Примеры, описанные в литературе, демонстрируют, что для нейропротекции наиболее важным ферментом является именно СОД [10], которая ограничивает неферментативное образование ONOO⁻ из супероксида и оксида азота.

Полученные данные можно расценивать как проявление естественного старения, поскольку у здоровых пожилых людей были выявлены увеличение уровня МДА при одновременном снижении ферментов АО защиты. Продуктами окисления полиненасыщенных жирных кислот становятся МДА и 4-гидроксноренал, обладающий цитотоксической и мутагенной способностью.

Больше того, эти вещества способны образовывать сшивки белковых молекул. В результате этого возможна инактивация, в частности, ферментов, среди которых могут быть и ферменты синтеза и инактивации нейромедиаторов [11]. Снижение синтеза катехоламинов и дофамина, в том числе, может происходить не только в результате апоптоза, когда дофаминсинтезирующие клетки погибают. ПОЛ угнетает синтез катехоламинов в клетках, которые могут быть сохранены структурно. Данное предположение дает надежду на то, что при создании оптимальных условий для функционирования этих нейронов может быть восстановлен нормальный синтез катехоламинов в них.

Каталитическая функция СОД проявляется в превращении супероксидного радикала в менее токсичную H_2O_2 [10]. Однако, происхождение самого супероксидного радикала, в ответ на повышение которого вероятнее всего и повышается активность СОД может быть связано с аутоокислением катехоламинов.

Супероксидные анионы образуются вследствие транспорта электронов в дыхательной цепи и используются мембраносвязанной СОД в реакции дисмутации [4]. Увеличение с возрастом активности СОД показывает, что количество супероксидных ионов свидетельствует об уменьшении эффективности внутриклеточного дыхания.

Активация КАТ зависит как от локализации в клетке, так и от содержания в ней перекиси водорода. При низком содержании H_2O_2 она разлагается в основном глутатионпероксидазой, но при увеличении концентрации субстрата в реакцию вступает КАТ [15].

Таким образом, КАТ и глутатионпероксидаза проявляют кооперативность. Преимущественное расположение КАТ в пероксисомах, а глутатионпероксидаза в цитозоле и в митохондриях облегчает их эффективное взаимодействие в метаболизме H_2O_2 [5].

Заключение

Повышение концентрации МДА на фоне активации антиоксидантных ферментов СОД и КАТ в плазме крови пожилых людей свидетельствует об усилении окислительного стресса при старении. Пониженное содержание норадреналина в плазме крови у людей пожилого возраста, указывает на уменьшении активности нейронального периферического звена симпатoadrenalовой системы. Одновременное повышение содержания ДОФА при старении показывает понижение активности ферментов последующего синтеза катехоламинов. Следовательно, организм пожилого человека не обладает достаточной резистентностью для преодоления окислительного стресса.

Список літератури

1. Параніч А. В. Антиокислювальна активність тканин і ліпідів у щурів різного віку / А. В. Параніч, А. В. Копилов, А. Діарра [и др.] // Фізіол. Журн. - 1995. - Т. 41. - № 1-2. - С.29-36.
2. Фролькіс В. В. Влияние зиксорина как индуктора микросомального окисления на теплопродукцию, активность антиоксидантной системы и продолжительность жизни старых крыс / В. В. Фролькіс, Е. И. Жеребицкая, Х.нК. Мурадян // Пробл. стар. и долгол. - 1995. - Т. 5. - № 1-2. - С.18-26.
3. Alexander V.NG. Sympathetic neural reactivity to stress does not increase with age in healthy humans / V.NG. Alexander, R. Callister, D.G. Johnson [et al.] // Am. J. Physiol. -1994. - Vol. 267. - P. H344-H353.
4. Chance B. The nature of the catalase intermediate in the biological function / Chance B., Boveris A., Oshino N. [et al.] // - Baltimore: Univ. Park Press, - 1973.- P. 350-353.
5. Elroy-Stein O. Impaired neurotransmitter uptake in PC12 cells overexpression human Cu,Zn superoxide dismutase implication for gene dosage effects in Down syndrome / O. Elroy-Stein, Y. Groner // Cell.- 1988.- Vol.52.- P.259-267.
6. Esler M. D. Effects of Aging on the Responsiveness of the Human Cardiac Sympathetic Nerves to Stressors / M. D. Esler, J. M. Thompson, D. M. Kaye [et al.] // Circulation. -1995. -Vol.91, № 2. - P. 351-358.
7. Gardner H.W. Oxygen radical chemistry of polyunsaturated fatty acids / H. W. Gardner // Free Radic. Biol. Med. - 1989. - Vol. 7. - P.65-86.
8. Hashizume K. Free and total dopamine in human plasma: effect of posture, age and some pathophysiological conditions / K. Hashizume, A. Yamamoto, T. Ogihara // Hypertens. Res. - 1995. - Vol. 18 (Suppl 1). - P. S205-S207.,
9. 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. - Vol.8. - № 5. - P.515-519.
10. Ku H.-H. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species / Ku H.-H., Brunk U.T., Sohal R.S.// Free Rad. Biol. Med.- 1993.- Vol.15.- P.621-627.
11. Koutsilieris E. Free radicals in Parkinson's disease / E. Koutsilieris, C. Scheller, E.Grunblatt [et al.] // J.Neurol. - 2002. - Vol. 249. - № 2. - P. 1-5.
12. McCord J. M. Oxygen- derived radicals: A link between reperfusion injury and inflammation / J. M. McCord // Fed. Proc. - 1987. - Vol. 46. - P.2402-2406.
13. Murrel G.A.C. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals / G.A.C. Murrel, M.J.O. Francis // Biochem. J. - 1990. - Vol. 265. - P. 659-665.
14. McCarty R. Regulation of Peripheral Catecholamine Responses to Acute Stress in Young Adult and Aged F-344 Rats / R. McCarty, K. Pacak, D.S. Goldstein [et al.] // Stress. -1997. - Vol. 2. - № 2. - P. 113-122.
15. 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. - Vol. 301. - P. 34-40.
16. Whone A. L. Human bone marrow mesenchymal stem cells protect catecholaminergic and serotonergic neuronal perikarya and transporter function from oxidative stress by the secretion of glial-derived neurotrophic factor/ A. L. Whone, K. Kemp, M. Sun // Brain Res. - 2012. Jan 11, Vol. 1431, P.86-96.

Реферати

ЗМІНИ ВМІСТУ КАТЕХОЛАМІНІВ, ПОКАЗНИКІВ ПОЛ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ СТАРІННІ

Бєлікова М. В., Зіневич Я. В., Луценко О. В., Краснова С. П., Пастухова В. А.

При старінні вміст норадреналіну в плазмі крові достовірно зменшується, а ДОФА зростає у порівнянні з молодими людьми. Активізація із віком процесів ПОЛ за збільшенням концентрації МДА не компенсується антиоксидантними системами захисту проти оксидативного стресу при старінні. Зменшення норадреналіну в плазмі крові у людей похилого віку свідчить про зниження активності нейрональної периферійної ланки симпатoadrenalovoy системи. Одночасне збільшення кількості ДОФА при старінні вказує на зниження активності ферментів, які синтезують катехоламіни. Отже, організм людини похилого віку не має достатньої резистентності для подолання оксидативного стреса.

Ключові слова: катехоламіни, кров, антиоксидантна система.

Стаття надійшла 8.10.2014 р.

CHANGES OF THE MAINTENANCE OF CATECHOLAMINES, POL AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN BLOOD PLASMA WHEN AGEING

Belikova M. V., Zinevich J. V., Lutsenko A.V., Krasnova S. P., Pastuchova V. A.

Concentration increase HMM against activation of the SOD and KAT antioxidant enzymes in plasma of blood of elderly people testifies to strengthening of an oxidizing stress when aging. The lowered maintenance of noradrenaline in blood plasma at people of advanced age, specifies on reduction of activity of a neuronal peripheral link of simpatoadrenalovoy system. Simultaneous increase the maintenance of DOFA when aging shows decrease of the activity of enzymes of the subsequent synthesis of catecholamines. Therefore, the organism of the elderly person doesn't possess sufficient resistance for overcoming of an oxidizing stress.

Key words: catecholamines, blood antioxidant system.

Рецензент Запорожець Т.М.