

УДК 612.826.015.2

Б. А. Ройтуб, Н. Н. Олешко, В. А. Черкес,
Н. Б. Маньковский, А. Б. Вайншток, О. А. Лапоногов

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДОФА С АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ

При изучении взаимоотношений между холинергическими и моноаминергическими механизмами головного мозга в опытах на животных установлено, что одностороннее выключение нигростриарной дофаминергической системы сопровождается на стороне повреждения снижением активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и содержания дофамина, на интактной стороне повышением активности АХЭ и концентрации дофамина в неостриатуме [3, 6—8, 10, 11]. В модельных опытах при изучении взаимодействия ДОФА с высокоочищенным лиофилизированным препаратом АХЭ показано, что в основе механизма такой активации АХЭ могут лежать ее аллостерические изменения [4]. Приведенные данные позволили сделать заключение об участии ДОФА в регуляции активности АХЭ.

Исходя из предположения о существовании единой дофаминергической системы организма, представляло интерес исследовать активирующую способность ДОФА по отношению к АХЭ не только ткани неостриатума на животных, но и к АХЭ крови больных с недостаточностью функции дофаминергической системы — при паркинсонизме.

Методика исследований

Активность АХЭ крови исследовали у 27 человек, из них 11 — здоровые мужчины, средний возраст 26 (20—34) лет, которые служили контролем, и 16 — больные паркинсонизмом (смешанный синдром паркинсонизма с выраженными явлениями дрожания и скованности — ригидность и брадикинезия). Больные были отнесены к двум группам: I группа — больные с преобладанием в структуре паркинсонизма дрожания, их средний возраст составлял 49 (43—59) лет, и II группа — больные с преобладанием в клинической картине брадикинезии и мышечного ригора, их средний возраст 64 (48—74) года.

Активность АХЭ определяли модифицированным нами [1] электрометрическим методом с автоматической чернильной регистрацией ее кинетики [5, 9]. За единицу активности АХЭ было принято количество мкмоль уксусной кислоты, освобождаемой при расщеплении ацетилхолина за 1 мин 100 мл цельной крови. У обследованных здоровых и больных проводили морфологический анализ крови, и активность АХЭ рассчитывали на 5 млн. эритроцитов. Для изучения взаимодействия ДОФА с АХЭ использовали препарат β -(3,4-дигидрокси-фенил) DL- α -аланин («Reopal»).

Активность АХЭ определяли в реакционной смеси, состоящей из буферной системы (трис-соляная кислота $2,5 \times 10^{-3}$ — $1,1 \times 10^{-2}$ моль, pH 8,0 в присутствии 0,3 моля NaCl и 0,06 моля KCl) и ацетилхолина, к которым прибавляли 0,1 мл исследуемой крови. Для определения константы Михаэлиса (K_m) активность АХЭ исследовали при различных количествах ацетилхолина (2х-, 4х-, 12х-, 28х- и 40×10^{-6} моль), добавленных в реакционную смесь. Влияние ДОФА на K_m определяли при указанных различных количествах ацетилхолина в присутствии постоянного количества препарата ДОФА — $1,86 \times 10^{-3}$ моль. Полученные результаты обработаны статистически (двухвыборочный ранговый критерий Вилкоксона—Манна—Уитни [2]).

Результаты исследований и их обсуждение

У больных I и II групп активность АХЭ выявилась сниженной; в среднем она составляет $119,3 \pm 1,7$ ($n=16$), против $126,3 \pm 3,4$ ($n=11$) у здоровых ($p < 0,05$). Более выраженное снижение активности АХЭ

наблюдается у больных I группы, средний возраст которых 49 лет. Как видно из рис. 1, разница в активности АХЭ крови больных I группы, II группы и здоровых людей выявляется наиболее отчетливо в пределах 12×10^{-6} — 28×10^{-6} моль ацетилхолина.

Снижение активности АХЭ крови больных обеих групп сопровождается повышением K_M по сравнению с нормой. Так, у больных I и II групп $K_M = 4,4 \times 10^{-6}$ моль, тогда как в норме $K_M = 3,8 \times 10^{-6}$ моль.

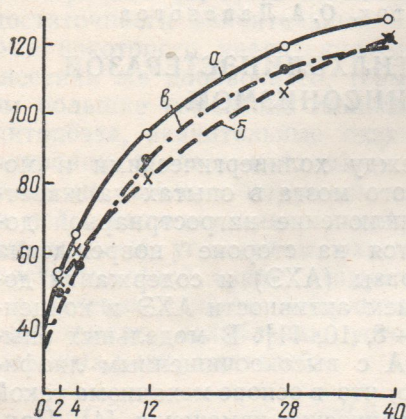


Рис. 1. Активность АХЭ крови здоровых и больных паркинсонизмом в зависимости от количества ацетилхолина в реакционной смеси.

По горизонтали — количество ацетилхолина в микромолях, по вертикали — единицы активности АХЭ крови; а — активность АХЭ крови здоровых людей ($n=11$); б — больных I группы ($n=5$), в — больных II группы ($n=11$).

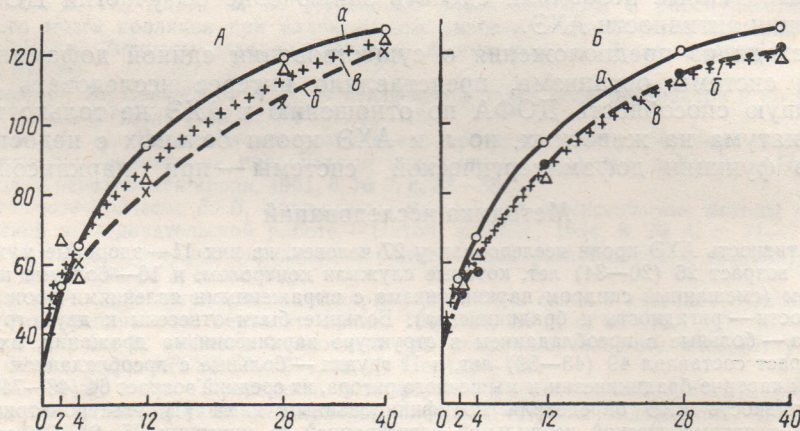


Рис. 2. Активность АХЭ крови больных паркинсонизмом в зависимости от количества ацетилхолина в реакционной смеси в присутствии $1,86 \times 10^{-3}$ моль препарата ДОФА. А: а — активность АХЭ крови здоровых людей ($n=11$), б — больных I группы ($n=5$), в — больных I группы в присутствии препарата ДОФА ($n=5$). Б: а — активность АХЭ крови здоровых людей ($n=11$), б — больных II группы ($n=11$), в — больных II группы в присутствии препарата ДОФА ($n=11$). Остальные обозначения см. рис. 1.

Исследование взаимодействия ДОФА с АХЭ крови больных I группы показало, что ДОФА вызывает активацию АХЭ крови в направлении нормализации. Как видно из рис. 2, А, наиболее выражена эта активация при количестве ацетилхолина 28×10^{-6} моль: активность АХЭ в присутствии ДОФА составляет $114,6 \pm 1,9$, в отсутствии — $104,7 \pm 4,8$ ($p < 0,05$). Такая активация АХЭ в присутствии ДОФА сопровождается также нормализацией константы Михаэлиса. В условиях взаимодействия АХЭ крови с ДОФА $K_M = 3,4 \times 10^{-6}$ моль, тогда как в исходном состоянии, без ДОФА, $K_M = 4,4 \times 10^{-6}$ моль.

На рис. 2, Б представлены данные об изменении активности АХЭ крови больных II группы в присутствии препарата ДОФА. Как видно

из полученных данных этой группы больных.

Таким образом, снижение активности АХЭ у здоровых. Наиболее у больных I группы (средний возраст 49 лет) преобладает дрожательный паркинсонизм. В этой группе было рекомендовано подчеркнуть, что у больных с эффектом ДОФА на АХЭ ДОФА не только в крови, но и в крови, влиять на участие в фаминергической сис

1. Макаренко А. Ф., Ройтруб Б. А., Олешко В. А. Холинэстеразная активность в биологических воздействиях. — Докл. АН СССР, 1973, 238, 1088.
2. Оуэн Д. Б. Сборник научных трудов. — М.: Наука, 1966. — 586 с.
3. Ройтруб Б. А., Олешко В. А. Ацетилхолинэстеразы в паркинсонизме. — Докл. АН СССР, 1973, 238, 1088.
4. Ройтруб Б. А., Олешко В. А. Ацетилхолинэстеразы неостриатума. — Докл. АН СССР, 1973, 238, 1088.
5. Яковлев В. А. Кинетика АХЭ. — М.: Наука, 1966. — 100 с.
6. Andén N.-E., Dahlström A. Dopamine neurons. — A review. — Acta Neurol. Scand., 1967, 43, 1-10.
7. Faull R. L. M., Lavenex P. Lowering lesions in the nigrostriatal system. — Brain, 1970, 93, 1-10.
8. Gumulka W., Ramirez J. Nigra: biochemical analysis. — N. 1, p. 79-82.
9. Michel H. O. An electrophoretic study of cholinesterase activity. — J. Biol. Chem., 1958, 233, 1568.
10. Moore R. Y., Bhatnagar S. Neostriatal projection in the rat. — J. Neurochem., 1968, 15, 1-10.
11. Poirier L. J., Sourkes T. L. The content of the striatum. — J. Neurochem., 1968, 15, 1-10.

Институт физиологии им. И. П. Павлова
Институт геронтологии
Киевский институт

В. А. Ройтруб
Н. В. Ман'ко

INTERACTION OF
IN PATIENTS

The activity of blood cholinesterase preparation produces on it differing from parkinsonism. is decreased as compared with patients needed surgical treatment. the AChE activation toward

из полученных данных, активирующего влияния ДОФА на АХЭ крови этой группы больных (средний возраст 64 года) не обнаружено.

Таким образом, у больных паркинсонизмом наблюдается снижение активности АХЭ крови по сравнению с активностью АХЭ крови здоровых. Наиболее выражено снижение активности АХЭ крови у больных I группы (средний возраст 49 лет), в клинической картине которых преобладает дрожание. По клиническим показателям больным этой группы было рекомендовано оперативное вмешательство. Следует подчеркнуть, что у больных данной группы обнаружен активирующий эффект ДОФА на АХЭ крови. Активация АХЭ при взаимодействии с ДОФА не только в ткани неостриатума в эксперименте на животных [3, 4], но и в крови больных паркинсонизмом (I группа) может указывать на участие в формировании синдрома паркинсонизма единой дофаминергической системы организма.

Литература

1. Макаренченко А. Ф., Ройтуб Б. А., Златин Р. С., Генис Е. Д., Костюк О. И. Ацетилхолинэстеразная активность гипоталамических и корковых структур при фармакологических воздействиях.— *Нейрофизиология*, 1973, 5, № 1, с. 47—53.
2. Оуэн Д. Б. Сборник статистических таблиц.— М.: Вычислительный центр АН СССР, 1966.— 586 с.
3. Ройтуб Б. А., Олешко Н. Н., Черкес В. А. Состояние возбудимости и активность ацетилхолинэстеразы неостриатума после разрушения черной субстанции у крыс.— *Докл. АН СССР*, 1973, 212, № 6, с. 1482—1484.
4. Ройтуб Б. А., Олешко Н. Н. Роль ДОФА и дофамина в активации ацетилхолинэстеразы неостриатума крыс.— *Докл. АН СССР*, 1977, 234, № 1, с. 239—241.
5. Яковлев В. А. Кинетика ферментативного катализа.— М.: Наука, 1965.— 248 с.
6. Andén N.-E., Dahlström A., Fuxe K., Larsson K. Functional role of the nigro-neostriatal dopamine neurons.— *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1966, 24, N. 2, p. 263—274.
7. Faull R. L. M., Laverty R. Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra.— *Exp. Neurol.*, 1969, 23, N. 3, p. 332—340.
8. Gumulka W., Ramirez del Angel A., Samanin R., Valzelli L. Lesion of substantia nigra: biochemical and behavioral effects in rats.— *Europ. J. Pharmacol.*, 1970, 10, N. 1, p. 79—82.
9. Michel H. O. An electrometric method for determination of red blood cell and plasma cholinesterase activity.— *J. Labor. a. Clinical Medicine*, 1949, 34, N. 11, p. 1564—1568.
10. Moore R. Y., Bhatnagar R. K., Heller A. Anatomical and chemical studies of a nigro-neostriatal projection in the cat.— *Brain Research*, 1971, 30, N. 1, p. 119—135.
11. Poirier L. J., Sourkes T. L. Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum.— *Brain*, 1965, 88, N. 2, p. 181—192.

Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР;
Институт геронтологии АМН СССР;
Киевский институт нейрохирургии

Поступила в редакцию
1.VI 1978 г.

B. A. Roitrub, N. N. Oleshko, B. A. Cherkas,
N. B. Man'kovsky, A. B. Vainshtok, O. A. Laponogov

INTERACTION OF DOPA WITH BLOOD ACETYLCHOLINESTERASE IN PATIENTS SUFFERING FROM PARKINSONISM

Summary

The activity of blood acetylcholinesterase (AChE) and the effect of the DOPA preparation produces on it when added to blood in vitro was studied in patients suffering from parkinsonism. It is established that the blood AChE activity in the patients is decreased as compared to the norm. Interaction of DOPA with blood AChE of the patients needed surgical treatment according to the clinical indications is accompanied by the AChE activation towards normalization.