

Т.В.Серебровська, Є.Е. Колеснікова, І.М.Карабань

## Особливості регуляції дихання при адаптації до періодичної гіпоксії у пацієнтів з хворобою Паркінсона

*Изучены показатели вентиляторных ответов на основные хеморецепторные стимулы-гипоксию и гиперкапнию (HVR, HCVR), содержание дофамина (ДА) и ДОФА в венозной крови у здоровых людей пожилого возраста и пациентов с болезнью Паркинсона (БП, идеопатический паркинсонизм), принимавших и не принимавших лечение препаратами с предшественником синтеза ДА L-ДОФА, при адаптации к 14-суточному курсу периодической гипоксии (ПГ; экспозиции к нарастающей изокапнической гипоксии, 3 раза в день по 5 мин). Исследование подтверждает представление о том, что БП сопровождается дефицитом ДА, который выходит за рамки базальных ганглиев и захватывает также периферические хеморецепторы. Результатом является сниженная вентиляторная чувствительность к гипоксическому стимулу дыхания. БП не затрагивает гиперкапническое звено регуляторного контура дыхания. Использование L-ДОФА в терапии паркинсонизма повышает чувствительность к гипоксическому стимулу, не изменяя ответа на гиперкапнию. Курс ПГ улучшает функциональное состояние аппарата дыхания пациентов с БП и нормализует вентиляторный ответ на гипоксический стимул дыхания, не влияя на чувствительность к гиперкапнии. Исследования указывают на целесообразность использования метода ПГ в комплексном лечении БП.*

### ВСТУП

Концепція про позитивний вплив періодичної гіпоксії (ПГ) на організм людини і тварин є цілком прерогативою українських та російських учених [41]. У той час, як у Західній Європі, США і Японії проблема періодичної гіпоксії (intermittent hypoxia) стала активно обговорюватися тільки в останні 5 – 6 років, перший досвід використання ПГ для підвищення стійкості до гіпоксії радянських льотчиків був описаний ще на початку 30-х років ХХ століття Гурвичем, Кротковим, Стрельцовим та ін. [21]. Потім школою академіка М.М. Сиротиніна було доведено позитивну дію ПГ для гірської акліматизації, досягнення рекордів у спорті, а також для

запобігання та лікування різних захворювань [1, 6, 26].

В Інституті фізіології ім. О.О.Богомольця було доведено, що двотижневе тренування нормобаричною ізокапнічною зростаючою гіпоксією збільшує вентиляторну чутливість до неї, підсилює гемопоез та альвеолярну вентиляцію [40], а також змінює роботу вегетативної нервової системи [11]. У механізмах сприйняття гіпоксичного стимулу та перетворення його у вентиляційну відповідь одну з ключових позицій займає дофамін (ДА), який здійснює трансмітерну функцію в периферичних хеморецепторах і центральних дихальних структурах. З іншого боку, існують такі патологічні стани, як хвороба Паркінсона (ХП), при яких спостерігається як

порушення обміну ДА в центральних мозкових структурах, так і зміни в регуляції зовнішнього дихання [14, 24, 33, 34, 42, 46]. Зокрема доведено, що ХП супроводжується значним пригніченням чутливості до гіпоксичного стимулу дихання [38]. А це, в свою чергу, може бути пов'язано з порушенням синтезу ДА в хеморецепторних клітинах каротидних глобусів. Оскільки адаптація до гіпоксії підвищує в останніх синтез ДА [10, 19], а також активує тирозин-гідроксилазу [31, 47], було висловлено припущення, що адаптація до ПГ може через поліпшення обміну ДА сприяти нормалізації дихання у пацієнтів з ХП. Цим дослідженням ми спробували відповісти на запитання, чи дійсно адаптація до ПГ підвищує чутливість до гіпоксичного та гіперкапічного стимулів дихання при ХП та покращує характеристики легеневої вентиляції.

## МЕТОДИКА

У клінічних умовах було обстежено три групи людей: I група – здорові люди похилого віку ( $60,33 \pm 1,17$  роки,  $n=9$ ), II – пацієнти з ХП (ідіопатичний паркінсонізм,  $54,2 \pm 1,9$  роки,  $n=6$ ), які не отримували стаціонарне лікування препаратами з L-ДОФА, III – пацієнти з ХП (ідіопатичний паркінсонізм,  $59,71 \pm 1,46$  роки,  $n=12$ ), які отримували стаціонарне лікування препаратами з L-ДОФА (леводопа/карбидопа, 100 – 250 мг/добу). Пацієнти мали ознаки захворювання, що відповідають IB – ПА ступеню виразності чи 1,5 – 2,5 балам за Міжнародною шкалою Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Всі обстеження виконували безпосередньо до і після 14-добового курсу сеансів ПГ. Гіпоксичні впливи створювали за методом зворотного дихання в замкнений простір спірографа з дозованим поглинанням виділеного вуглекислого газу, що дозволяло підтримувати концентрацію  $\text{CO}_2$

в альвеолярному повітрі на постійному рівні [4, 40]. Вихідна повітряна газова суміш містила 20,9%  $\text{O}_2$ . Зворотне дихання здійснювалося протягом 5-6 хв; при цьому вміст  $\text{O}_2$  у вдихуваному повітрі знижувався до 7 – 8%. Такий режим не викликав істотних негативних суб'єктивних відчуттів у обстежуваних людей. Сеанси гіпоксичних впливів повторювали тричі на добу з інтервалами в 10 хв.

Обстеження здійснювали ранком натще. Визначення показників вентиляції легень проводили в положенні сидячи при диханні кімнатним повітрям. Виміри починалися через 10 хв після повного розслаблення та звикання до лабораторної обстановки і до дихання через загубник. Хвилинний об'єм дихання (ХОД) і частоту дихальних рухів (ЧД) визначали на спірографі типу Метатест. Визначали також деякі спірографічні показники, такі, як життєва ємність легень (ЖЄЛ), максимальна легенева вентиляція (МЛВ), об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>).

Аналіз альвеолярного повітря проводили на маспектрометрі МХ-62-02, що калібрувався газовою сумішшю (10%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$ , інше  $\text{N}_2$ ). Вентиляторну відповідь на гіпоксичний (hypoxic ventilatory response – HVR), або гіперкапічний (hypercapnic ventilatory response – HCVR) стимули дихання оцінювали за методом кусково-лінійної апроксимації [40] по кривій залежності ХОД від відповідних значень парціального тиску  $\text{O}_2$  ( $P_A \text{O}_2$ ) або  $\text{CO}_2$  ( $P_A \text{CO}_2$ ) в альвеолярному повітрі з оцінкою нахилів цієї кривої під час фаз повільного ( $S_1$ ) і швидкого ( $S_2$ ) підвищення вентиляції (рис.1, табл.2). Розраховували також параметри точки перегину графіка та МВЛ у кінці тесту.

До початку курсу ПГ та після його закінчення проводили забір крові з ліктьової вени (натще в стані спокою). Вміст ДОФА та ДА в крові визначали за допомогою спектрофлуориметра за інтен-

сивністю флуоресценції продуктів окиснення цих речовин [25]. При обробці отриманих результатів використовувалися критерії t Стьюдента та результати кореляційного аналізу рангів Спірмена ( $\rho$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ

Клініко-фізіологічне дослідження особливостей функціонування системи дихання у БП пацієнтів з ХП показало, що показники легеневої вентиляції (ХОД) та парціального тиску респіраторних газів у стані спокою ( $P_{A}O_2$  та  $P_{ET}CO_2$ ) статистично не відрізнялися від контрольної групи (таблиця). Разом з цим, у пацієнтів III групи спостерігалася збільшена частота дихання на фоні тенденції до зменшення дихального об'єму (ДО). Результати спірографічного обстеження виявили у хворих III групи знижену ЖЄЛ на 20 % і тенденцію до зниження цього показника в II групі на 17%. Показники МВЛ були зменшені на 28 та 18% відповідно.  $ОФV_1$  не відрізнялася від значень у здорових людей відповідного віку.

Значні розбіжності між контрольною групою та групами хворих було виявлено щодо показників чутливості до гіпоксії (див.рис.1). Якщо відмінності вентиляторної відповіді при слабкій гіпоксії ( $S_1$ , 100 – 70 мм рт.ст.) були незначні, то в діапазоні більш тяжкої гіпоксії (від 70 до 50 мм рт.ст.)  $S_2$  в II групі був знижений на 48%, при чому графік залежності ХОД від  $P_{A}O_2$  був майже лінійним. У хворих III групи, пацієнти якої приймали ДОФА-препарати,  $S_2$  був знижений всього на 17%. Низька чутливість до гіпоксії супроводжувалась у хворих III групи підвищеним вмістом ДОФА і ДА у венозній крові (на 40 і 147% відповідно). Проведення кореляційного аналізу також виявило у цій групі зворотну залежність між вмістом ДА та HVR ( $\rho = - 0,74$ ;  $P < 0,05$ ). Пацієнти II групи характеризувалися низьким вмістом ДОФА

і ДА в крові (на 26 та 20% відповідно) (див. таблицю). Щодо чутливості до гіперкапічного стимулу дихання (HCVR), то вона не відрізнялась майже по всіх досліджених показниках (див.таблицю).

Двотижневий курс ПГ не призвів до суттєвих змін показників легеневої вентиляції в стані спокою, Лише у пацієнтів III групи спостерігалось підвищення ХОД на 8% та вірогідне збільшення МВЛ в I групі на 31%. Найбільш виразний вплив гіпоксичні тренування здійснювали на чутливість до гіпоксії (рисунок). Найістотніше збільшення HVR відмічалось у пацієнтів III групи, що приймали ДОФА-препарати (показник  $S_2$  підвищився в 2,2 раза;  $P < 0,01$ ). Приріст вентиляторної чутливості у обстежених II групи становив 52% ( $P < 0,05$ ). При цьому майже лінійна залежність між ХОД та  $P_{A}O_2$  перетворилася на гіперболічну. В групі здорових людей вентиляторна відповідь на гіпоксичний стимул збільшилася на 75% ( $P < 0,05$ ). Підвищення чутливості до гіпоксії супроводжувалося вірогідним зменшенням концентрації ДОФА в крові здорових людей та пацієнтів III групи, що приймали ДОФА-препарати. У II групі подібних змін не виявлено. Не було зареєстровано вірогідних змін у концентрації ДА в крові обстежених усіх трьох груп. Не відмічено змін у чутливості до гіперкапічного стимулу (див. таблицю).

## ОБГОВОРЕННЯ

Хвороба Паркінсона становить особливий інтерес для розуміння процесів регуляції дихання в організмі людини. Відомо, що дефіцит ДА при цьому захворюванні спостерігається не лише у базальних гангліях, але і в інших структурах та проявляється в зниженні його вмісту в біологічних рідинах [15, 22]. Застосування препаратів з L-ДОФА при ХП не тільки усуває дефіцит ДА в мозку, але й збільшує його кон-

**Показники легеневої вентиляції, чутливості до гіперкапічного стимулу дихання та вміст дофаміну в крові здорових людей та пацієнтів з хворобою Паркінсона перед та після курсу періодичної гіпоксії (ПГ).**

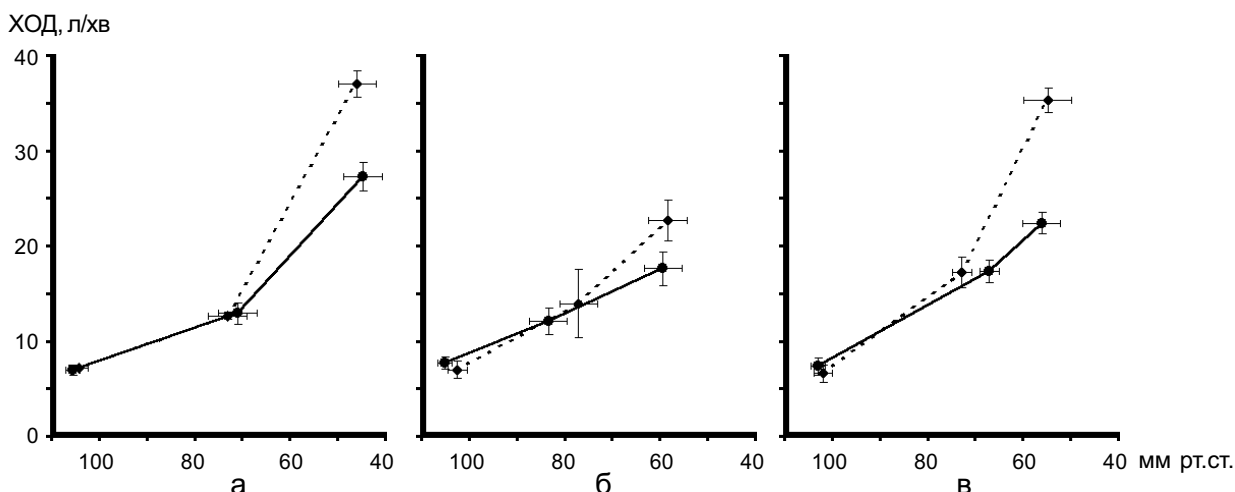
Показники	І група		ІІ група		ІІІ група	
	перед ПГ	після ПГ	перед ПГ	після ПГ	перед ПГ	після ПГ
<b>Легенева вентиляція та спірографія</b>						
Хвилинний об'єм дихання, мл · хв <sup>-1</sup> · кг <sup>-1</sup>	130,5±7,6	136±17,8	127,7±12,5	121±9,85	140,0±3,35	151±3,75**
Частота дихання, хв <sup>-1</sup>	14,3±1,5	13,7±2,1	17,5±1,5	17±1,4	20,6±1,24****	22,4±1,53****
Дихальний об'єм, мл	656±72	653±76	533±51	566±35	521±48	488±27****
P <sub>A</sub> O <sub>2</sub> , мм рт. ст.	104,5±2,1	104,5±2,1	103,1±1,2	105,8±1,6	105,1±1,3	104,1±1,2
P <sub>A</sub> CO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	36,0±3,3	35,1±4,0	34,4±1,4	33±2,12	39,4±1,1	38,6±3,6
Життєва ємність легень, мл	4104±213	4280±213	3413±382	3536±****	3288±294***	3289±230****
Життєва ємність легень, мл, мл · кг <sup>-1</sup>	53,9±2,18	53,4±1,76	47,8±3,93	49,7±3,34	44,8±3,13	45,3±2,44
об'єм форсованого дихання, мл · с <sup>-1</sup>	2468±153	2554±153	2313±253	2350±191	2263±213	2410±247
Максимальна вентиляція легень, л · хв <sup>-1</sup>	83±7,3	109±6,8*	68±5,8	70±2,1****	60±8,5****	74±9,1****
<b>Чутливість до гіперкапічного стимулу дихання</b>						
Нахил кривої підвищення ХОД (S <sub>1</sub> ), л·хв <sup>-1</sup> ·мм рт. ст.	0,23±0,08	0,34±0,06	0,25±0,03	0,36±0,11	0,52±0,08***	0,52±0,11
Нахил кривої підвищення ХОД (S <sub>2</sub> ), л·хв <sup>-1</sup> ·мм рт. ст.	0,98±0,08	0,94±0,11	0,83±0,11	0,96±0,06	1,04±0,13	1,25±0,21
Точка перегину графіка по осі хвилинного об'єму дихання, л · хв <sup>-1</sup>	17, 8±1, 75	20, 3±3, 92	14, 1±2, 64	17, 0±1, 74	15, 3±1, 70	18, 3±3, 46
Точка перегину графіка по осі P <sub>A</sub> O <sub>2</sub> , мм рт. ст.	65,2±4,55	70,0±4,77	60,9±3,84	64,6±5,64	57,6±3,13	55,6±4, 4
P <sub>A</sub> CO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	36,0±3,3	35,1±4,0	34,4±1,4	33±2,12	39,4±1,1	38,6±3,6
Максимальна вентиляція легень, л · хв <sup>-1</sup>	28,3±2,02	28, 0±1,85	24,8±2,87	28,4±5,49	25,6±2,18	28,0±4,77
P <sub>A</sub> CO <sub>2</sub> max, мм рт. ст.	78,7±5,91	79,6±4,12	70,3±3,42	72,3±5,32	63,4±3,18	60,2±3,19
<b>Вміст ДОФА та дофаміну в венозній крові</b>						
ДОФА, нг·мл	5,98±0,61	3,65±0,56**	4,40±0,35****	3,83±0,42	8,33±0,86****	5,77±0,87*
Дофамін, нг·мл	5,62±0,28	5,96±0,32	4,54±0,53****	3,97±0,53****	13,88±2,66****	11,18±1,80****

\* вірогідність різниці між показниками перед та після курсу ПГ; P &lt; 0,05

\*\* те саме при P &lt; 0,01

\*\*\* вірогідність різниці між I та II групами, I та III групами

\*\*\*\* те саме при P &lt; 0,01.



Вентиляторна відповідь на гіпоксичний стимул дихання до (1) та після (2) курсу періодичної гіпоксії у здорових людей похилого віку (а) і пацієнтів з хворобою Паркінсона, що не приймали (б), або приймали (в) препарати з L-ДОФА: ХОД – хвилиний об'єм дихання;  $P_{A}O_2$  – парціальний тиск кисню в альвеолярному повітрі;  $S_1$  and  $S_2$  – нахили графіку в фази повільного та швидкого зростання вентиляції; ТП – точка перегину графіка.

центрацію у біологічних середовищах [17]. У цьому плані певний інтерес має з'ясування особливостей регуляції дихання, які могли б бути опосередковані високим вмістом цього моноаміну в організмі пацієнтів з ХП, з метою наступної корекції в межах комплексної терапії паркінсонізму.

Аналіз порушень зовнішнього дихання при ХП був проведений нами раніше [2, 38]. У цій роботі ми більш детально зупинимося на ефектах періодичних гіпоксичних подразнень на чутливість до основних стимулів регуляції дихання. Як показали результати проведеного нами дослідження, пацієнти з ХП характеризувалися зниженими показниками ЖЄЛ і МВЛ на тлі нормальної бронхіальної прохідності, що відображає деяку ригідність і слабкість м'язового апарату пацієнтів. Водночас, вони демонстрували знижену чутливість до гіпоксичного стимулу дихання на фоні нормальної чутливості до гіперкапнії. У працях Canning і співавт. [14], Serebrovskaya та співавт. [38] показано, що зниження HVR може визначатися не стільки порушеннями роботи м'язового апарату (оскільки пацієнти з ХП здатні

короткочасно розвивати майже нормальний ХОД при довільній гіпервентиляції та гіперкапнічному тесті), скільки змінами в системі регуляції дихання.

Раніше нами було показано, що старіння супроводжується майже двократним зниженням HVR на фоні підвищення вмісту ДА та ДОФА в біологічних середовищах без достовірних змін концентрації інших катехоламінів. Було висловлено припущення, що однією з причин можна вважати гальмівний вплив ДА крові на активність каротидних гломусів [3, 39]. У цьому дослідженні нами було зареєстровано високі концентрації ДА в крові пацієнтів з ХП, які приймали ДОФА-препарати. Це може бути результатом активного перетворення ДОФА з лікарських препаратів в ДА в периферичних органах і тканинах. Аналогічні дані отримали Eldrup і співавт. [17]. Нині накопичено великий фактичний матеріал, що доводить зміни функції зовнішнього дихання у тварин при внутрішньовенному та інтракаротидному введенні ДА. Відомо, що ДА крові здатний модулювати активність периферичних хеморецепторів і вентиляцію в ста-

ні спокою, змінюючи об'ємно-часові компоненти дихання [13, 23, 28, 48].

Слід відмітити більш високу чутливість до гіпоксії у пацієнтів, які щодобово приймали препарати L-ДОФА порівняно з тими, що не отримували цих препаратів. Очевидно, екзогенно введена L-ДОФА підвищує інтенсивність синтезу ДА в хеморецепторних клітинах каротидних гломулів. Таким чином, отримані результати можуть свідчити на користь уявлень про ДА як збуджувальний трансмітер у каротидних гломулах. З іншого боку, наявність негативних кореляційних зв'язків між HVR і вмістом ДОФА та ДА у вензній крові вказує на здатність фракції ДА крові виконувати гальмівну модулюючу функцію у периферичних механізмах регуляції дихання. Наявність дофамінових D-2 рецепторів на хеморецепторних клітинах каротидних гломулів [29], очевидно, забезпечує високу чутливість до агентів, які надходять до периферичних хеморецепторів з інтенсивним кровотоком. При чому ДА має дозозалежний ефект [9, 16]: низькі дози пригнічують активність синокаротидного нерва, тоді як високі викликають збуджувальну дію. За думкою Gonzalez-Guerrero з співавт. [20], у першому випадку дія ДА реалізується на пресинаптичному рівні, запобігаючи вивільненню власного медіатора хеморецепторних клітин; у другому випадку ДА взаємодіє з постсинаптичними дофаміновими рецепторами. Можливість гальмівної модулюючої дії ДА, що знаходиться в циркуляторному руслі на периферичні механізми регуляції дихання узгоджується з даними Vascom і співавт. [9], Ide та співавт. [23] та ін.

Слід відмітити, що вплив ДА на вентиляцію може також реалізовуватися через механізм, безпосередньо не пов'язаний з периферичними хеморецепторами [30]. Однією з ланок подібного механізму може бути зона спеціалізованої епендіми "area

postrema" в латеральних ділянках дна IV шлуночка мозку, що знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром і, отже, доступна для фармакологічних речовин циркуляторного русла [5]. Area postrema має реципрокні зв'язки з nucleus tractus solitarius [5, 45], а також зв'язана з іншими регіонами мозку, що беруть участь у контролі дихання [43]. У попередніх працях [3, 38] ми проаналізували співвідношення між вмістом ДА і ДОФА у біологічних рідинах та показниками дихання в процесі старіння людини та показали, що порушення синтезу цих амінів у людей похилого віку може бути пов'язано зі зниженням активності тирозингідроксилази.

Двотижневий курс ПГ позитивно вплинув на деякі показники легеневої вентиляції, зокрема вірогідно підвищив максимальну вентиляцію легень у групі здорових людей похилого віку. Але найбільший вплив гіпоксичні тренування здійснювали на вентиляторну чутливість до гіпоксії. Найістотніше збільшення HVR відмічалось в групі хворих, що приймали ДОФА-препарати, а найменший вплив виявився в групі без лікування ДОФА-препаратами.

Відомий факт збільшення чутливості до гіпоксії при адаптації до хронічної гіпоксії [8, 18, 35, 37, 44]. Наші попередні дослідження показали, що адаптація до періодичної гіпоксії у здорових людей молодого віку також викликає підвищення HVR [11, 40]. Однак дотепер нічого не було відомо про особливості адаптації системи дихання хворих на паркінсонізм до періодичних гіпоксичних експозицій.

На противагу змінам чутливості до гіпоксії, курс ПГ не викликав змін в HCVR як у здорових людей, так і пацієнтів з ХП. Більш того, у вихідному стані нами не було зареєстровано достовірних змін як щодо  $P_A\text{CO}_2$  при диханні повітрям, так і з боку чутливості до гіперкапнії. Іншими дослідженнями також було показано, що

адаптація до гіпоксичних умов не змінює чутливість до гіперкапічного стимулу дихання [27, 37]. Це свідчить про те, що ефект ПГ є селективним саме для гіпоксичних хеморецепторів.

Добре відомо, що чутливість до вуглекислого газу в основному пов'язана з діяльністю центральних хеморецепторних структур і частково (близько 20%) – з активністю рецепторів каротидних глобусів. Питанню змін HCVR при ХП присвячено дуже мало досліджень. Rosen із співавт. [32] описали підвищений HCVR у ХП пацієнтів, а Ядгаров і Ніколаєнко [7], навпаки, реєстрували знижену вентиляторну відповідь на додавання CO<sub>2</sub> у вдихуване повітря. В наших дослідженнях показано, що пацієнти з ХП, які не приймали ДОФА-препаратів, за цим показником нічим не відрізнялися від контрольної групи. Лікування ДОФА-препаратами підвищувало тільки початкову фазу повільного зростання вентиляції легень при гіперкапічному тесті, що можна пояснити деяким підвищенням інтенсивності збуджувальних сигналів з каротидних синусів. Повна відсутність різниці в основну, другу фазу вентиляторної відповіді на гіперкапічний стимул у пацієнтів з ХП порівняно зі здоровими людьми свідчить про те, що центральні механізми хеморецепторного контролю дихання при цій хворобі залишаються в основному не зміненими. Аналогічні дані були одержані O'Halloran з співавт. [30] на вівцях, котрим інтравенозно вводили L-ДОФА. Крім того, нормальні показники максимальної вентиляції при гіперкапічному тесті свідчать про те, що механічні ускладнення (ригідність дихальних м'язів тощо) не є причиною зниженої вентиляторної відповіді на гіпоксичний стимул дихання. Важливість подій саме на рівні артеріальних хеморецепторів при адаптації до гіпоксії була підкреслена ще Bisgard [12] у дослідженнях на ненаркотизованих вівцях: вентиляторна акліма-

тизація наставала, коли ізольовані каротидні тіла перфузувалися гіпоксичною кров'ю, але не було ніяких змін у реакціях дихання, коли вони перебували за нормоксичних умов, в той час як все тіло, включаючи мозок, зазнавало гіпоксії.

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать на користь уявлення про те, що ХП супроводжується дефіцитом ДА, який виходить за межі базальних гангліїв. Очевидно, що порушення обміну ДА захоплює також периферичні хеморецептори. Результатом є знижена вентиляторна чутливість до гіпоксичного стимулу дихання. ХП не зачіпає гіперкапічну ланку регуляторного контуру дихання. Використання L-ДОФА як попередника ДА в терапії паркінсонізму підвищує чутливість до гіпоксичного стимулу, не змінюючи відповіді на гіперкапіцію. Курс періодичної гіпоксії поліпшує функціональний стан апарату дихання пацієнтів з ХП і нормалізує вентиляторну відповідь на гіпоксичний стимул дихання, не впливаючи на чутливість до гіперкапіції. Дослідження вказують на доцільність використання методу періодичної гіпоксії в комплексному лікуванні ХП.

**T.V. Serebrovskaya, E.E. Kolesnikova, I.N. Karaban**

#### **BREATHING REGULATION UNDER INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE**

Ventilatory responses to hypoxic (HVR) and hypercapnic (HCVR) stimuli in relation with dopamine (DA) and DAs precursor dihydroxy phenylalanine (DOPA) venous blood content were studied in healthy people aged 55-65 years (Gr.1) and Parkinson's disease (PD) patients without (Gr.2) and with (Gr.3) L-DOPA treatment under intermittent hypoxic training (IHT, three identical daily isocapnic, progressive, hypoxic re-breathing sessions separated by 5-minute breaks for 14 consecutive days). HVR in Gr. 2, when compared to Gr. 1, was 48% lower showing almost linear dependence and was accompanied by lower levels of blood DOPA and DA content (26% and 20%, respectively). HVR in Gr. 3 was only 17% lower compared to Gr. 1 and was accompanied by higher levels of blood DOPA and DA content (40% and 147%, respectively). No differences in HCVR between groups were registered. IHT

produced a 75% increase in HVR in Gr.1 ( $p < 0.05$ ), 52% augmentation of HVR in Gr.2 ( $p < 0.05$ , at that the curves became hyperbolic in shape), and 2.2-fold increase in Gr.3 ( $p < 0.01$ ). The augmentation of hypoxic sensitivity under IHT was accompanied by significant decrease in DOPA blood concentration in Gr.1 and Gr.3, although no changes in Gr.2 were observed. It was no changes in DA blood content in all groups. IHT produced no significant changes in HCVR. This investigation confirms the conception that PD is accompanied by DA deficit not only in basal ganglia but also in peripheral chemoreceptors provoking a decrease in hypoxic ventilatory sensitivity. PD does not influence on hypercapnic sensitivity. L-DOPA-treatment as well as IHT improve the functioning of respiratory system, increase HVR and do not influence on HCVR. The method of IHT can be involved in complex therapy of PD.

*Bogomoletz Institute of Physiology, Kiev, Ukraine;  
Institute of Gerontology, Kiev, Ukraine*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию. – К., Изд-во Академии проблем гипоксии Российской Федерации, 2000. – 76 с.
- Колесникова Е.Э., Серебровская Т.В. Участие дофамина в процессах хеморецепции кислорода // Нейрофизиология – 1998. – 30, № 1. – С. 68 – 77.
- Колесникова Е.Э., Т.В. Серебровская. Возрастные особенности реакции системы дыхания на гипоксию и гиперкапнию и обмен катехоламинов при адаптации к периодической гипоксии // Архив клин. и эксперим. медицины. – 2001. – 10, №2. – С. 165 – 166.
- Лисенко Г.І., Т.В.Серебровська, І.М.Карабань, та ін. Використання методики поступово зростаючої нормобаричної гіпоксії у медичній практиці: Метод. рекомендації. – К., Вид-во МОЗ України, 1998. – 17 с.
- Оленев С.Н. Конструкция мозга. – М.: Медицина, 1987. – 208 с.
- Сиротин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. – М.: Медицина, 1981. – 235 с.
- Ядгаров И.С., Николаенко Э.М. Особенности внешнего дыхания у пожилых больных паркинсонизмом // Геронтология и гериатрия: “Атеросклероз сосудов головного мозга и возраст”. – К., Вид-во МЗ Украины, 1971. – С. 360 – 363.
- Aaron E.A., Powell F.L. Effect of chronic hypoxia on hypobaric ventilatory responses in awake rats // J.Appl. Physiol. – 1993. – 74. – P. 1635 – 1640.
- Vascom D.A., I.D.Clement, K.L.Dorrington et al. Effect of dopamine and domperidone on ventilation during isocapnic hypoxia in humans // Respir Physiol. – 1991. – 85. – P. 319 – 328.
- Bee D., Pallot D.J. Acute hypoxic ventilation, carotid body cell division and dopamine content during early hypoxia in rats // J. Appl. Physiol. – 1995. – 79. – P. 1504 – 1511.
- Bernardi L., Passino C., Serebrovskaya Z. et al. Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training // Eur. Heart. J. – 2001. – 22. – P. 879 – 886.
- Bisgard G.E. Increase in carotid body sensitivity during sustained hypoxia // Biol. Signals. – 1995. – 4. – P. 292 – 297.
- Black A.M.S., Comroe J.H.Jr, Jacobs L. Species difference in carotid body response of cat and dog to dopamine and serotonin // Amer. J. Physiol. – 1972. – 233. – P. 1097 – 1102.
- Canning C.G., Alison J.A., Allen N.E. et al. Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1997. – 78. – P. 199 – 207.
- Crowley T.J., Rutledge C.O., Hoehn M.M. et al. Low urinary dopamine and prediction of phenothiazine – induced Parkinsonism: a preliminary report // Amer. J. Psychiatry. – 1976. – 133. P. 703 – 706.
- Docherty R.J., McQueen D.S. Inhibitory action of dopamine on cat carotid chemoreceptors // J. Physiol. Lond. – 1978. – 279. – P. 425 – 436.
- Eldrup E., Mogensen P., Jacobsen J. et al. CSF and plasma concentrations of free norepinephrine, dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA), and epinephrine in Parkinson' disease // Acta Neurologica Scandinavica. – 1995. – 92. – P. 116 – 121.
- Engwall M.J.A., Bisgard G.E. Ventilatory responses to chemoreceptor stimulation after hypoxic acclimatization // J.Appl. Physiol. – 1990. – 69. – P. 1236 – 1243.
- Fidone S., Gonzalez C., Yoshizaki R. Effects of low oxygen on the release of dopamine from the rabbit carotid body in vitro // J. Physiol. – 1982. – 333. – P. 93 – 110.
- Gonzalez-Guerrero P.R., Rigual R., Gonzalez C. Effect of chronic hypoxia on opioid peptide and catecholamine levels and on the release of dopamine in the rabbit carotid body // J. Neurochem. – 1993. – 60. – P. 1769 – 1776.
- Gurvich H.E., Fainberg R.S. Increase of organism endurance to high – altitude flights. – In: Physiology and Hygiene of High-Altitude Flights / Ed. F.G.Krotkov. – Moscow-Leningrad, State publishing house of the biological and medical literature. – P. 109 – 118.
- Hoehn M.M., Crowley T.J., Rutledge C.O. Dopamine correlates of neurological and psychological status in untreated parkinsonism // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1976. – 39. – P. 941 – 951.
- Ide T., Shirahata M., Chou C.L., Fitzgerald R.S. Effects of continuous infusion of dopamine on the ventilatory and carotid body responses to hypoxia in cats // Clin. Exp.Pharmacol. Physiol. – 1995. – 22. – P. 658 – 664.
- Izquierdo – Alonso J.L., Jimenez – Jimenez F.J., Cabrera-Valdivia F. et al. Airway dysfunction in patients with Parkinson's disease // Lung. – 1994. – 172. – P. 47 – 56.
- Jackobowith P.M., Richardson G.S. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and sero-



- tonine in the same brain region // Pharmacol. Biochem. Behaviour. – 1979. – **8**. – P. 515 – 519.
26. Kolchinskaya A.Z. Mechanisms of interval hypoxic training effects // Hypoxia Medical J. – 1993. – **1**. – P. 5 – 7.
  27. Kolesnikova E.E., Serebrovskaya T.V. Age-related peculiarities of ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia and of the catecholaminergic system under intermittent hypoxic training // J. Physiol. Pharmacol. (formerly Acta Physiologica Polonica). – 2002. – **53**. – P.36.
  28. Matsumoto S., Kono M., Nakajima T. Effect of carotid body chemoreceptor stimulation on respiration and prenic nerve activity in intact and vagotomized rabbits // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1981. – **252**. – P. 298 – 306.
  29. Mir A.K., McQueen D.S., Pallot D.J. et al. Direct biochemical and neuropharmacological identification of dopamine D2 – receptors in the rabbit carotid body // Brain. Res. – 1984. – **291**. – P. 273 – 283.
  30. O'Halloran K. D., Janssen P.L., Bisgard G.E. Dopaminergic modulation of respiratory motor output in peripherally chemodenervated goats // J. Appl. Physiol. – 1998 – **85**. – P. 946 – 954.
  31. Olanow C.W. Attempt to obtain neuroprotection in Parkinson's disease // Neurology. – 1997. – **49**, № 1 (Suppl. 1). – P. S26 – S33.
  32. Rosen J. M., Feinsilver S. H., Friedman J. H. Increased CO<sub>2</sub> responsiveness in Parkinson's disease: Evidence for a role of CNS dopamine in ventilatory control // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1985. – **131**. – P. A297.
  33. Sabate M., Gonzalez I., Ruperez F. et al. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunction in Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. – 1996. – **138**. – P. 114 – 119.
  34. Sabate M., Rodriguez M., Mendez E. et al. Obstructive and restrictive dysfunction increases disability in Parkinson's disease // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1996. – **77**. – P. 29 – 34.
  35. Sato M., Severighaus J.W., Bickler P. Time course of augmentation and depression of hypoxic ventilatory responses at altitude // J. Appl. Physiol. – 1994. – **77**. – P. 313 – 316.
  36. Schamel A., Verna A. Localization of dopamine D2 receptor mRNA in the rabbit carotid body and petrosal ganglion by in situ hybridization // Adv. Exp. Med. Biol. – 1993. – **337**. – P. 85 – 91.
  37. Serebrovskaya T.V., Ivashkevish A.A. Effects of one year exposure to altitudes on ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia, metabolism and physical working capacity // J. Appl. Physiol. – 1992. – **73**, № 5. – P. 1749 – 1755.
  38. Serebrovskaya T., Karaban I., Mankovskaya I. et al. Hypoxic ventilatory responses and gas exchange in patients with Parkinson's disease // Respiration. – 1998. – **65**, № 1. – P.28 – 32.
  39. Serebrovskaya T.V., Karaban I.N., Kolesnikova E.E. et al. Geriatric men at altitudes: hypoxic ventilatory sensitivity and blood dopamine changes // Respiration. – 2000. – **67**, № 3. – P. 253 – 260.
  40. Serebrovskaya T.V., Karaban I.N., Kolesnikova E.E. et al. Human hypoxic ventilatory response with blood dopamine content under intermittent hypoxic training // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1999. – **77**, № 12. – P. 967 – 973.
  41. Serebrovskaya TV. Intermittent Hypoxia Research in the Former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States (CIS): History and Review of the Concept and Selected Applications // High Altitude Medicine Biology. – 2002. – **3**, № 2. – P. 205 – 221.
  42. Solomon N.P., Hixon T.J. Speech breathing in Parkinson's disease // J. Speech. Hear. Res. – 1993. – **36**. – P. 294 – 310.
  43. Sun M.K., Spyer K.M. GABA-mediated inhibition of medullary vasomotor neurones by area postrema stimulation in rats // J. Physiol. (Lond.). – 1991. – **436**. – P. 669 – 684.
  44. Tatsumi K., C.K.Pickett, Weil J.V. Possible role of dopamine in ventilatory acclimatization to high altitude // Respir. Physiol. – 1995. – **99**. – P. 63 – 73.
  45. Van der Kooy D., Koda L.Y. Organization of the projections of circumventricular organ: the area postrema in the rat // J. Comp. Neurol. – 1983. – **219**. – P. 328 – 338.
  46. Vincken W.G., Gautier S.G., Dollfuss R.E. et al. Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders. A cause of airflow limitation // N. Eng. J. Med. – 1984. – **311**. – P. 438 – 442.
  47. Vrecko K., D. Storga., Bikmayer J.G.D. et al. NADH stimulates endogenous dopamine biosynthesis by enhancing the recycling of tetrahydrobiopterin in rat pheochromocytoma cells // Biochim. Biophys. Acta – Molecular Basis of Disease. – 1997. – **1361**, №1. – P. 59 – 65.
  48. Wypych B., Szereda – Przeszarzewska M. Depression of ventilation by dopamine in cats: effects of bilateral cervical sympathetic and vagal trunk section // Experimental Physiol. – 1995. – **80**. – P. 255 – 263.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;  
Ин-т геронтології АМН України, Київ*