

C.A. Трофимова, О.А. Балунов, Е.Е. Дубинина

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ В ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ

*Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,
г. Санкт-Петербург*

Реферат. Проведена оценка интенсивности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты у 40 больных постинсультного периода с давностью ишемического инсульта от 10 месяцев до 5 лет. Проанализирована корреляция между отдельными показателями окислительного стресса и клиническими характеристиками заболевания. Выявлено глубокое нарушение равновесия антиоксидантной и прооксидантной систем в сторону повышения последней. Обсуждаются возможность комбинации антиоксидантов, а также увеличение сроков антиоксидантной терапии у этих больных.

С.А. Трофимова, О.А. Балунов, Е.Е. Дубинина

**АВЫРУ КЕШЕЛ•РД• ИНСУЛЬТТАН СО• ЧОРДА
ОКСИДЛАШТЫРГЫЧ СТРЕСС**

Ишемия инсультты кичерг•нн•н со• 10 айдан алып 5 елга кад•р вакыт узган 40 авыруны• инсульттан со• чорда ирекле радикаль процессларны• h•м антиоксидлаштыргычтарны• интенсивлыгы б•ял•нг•н. Оксидлаштыргыч стрессны• кайбер күрс•ткечл•ре бел•н чирне• клиник характеристикасы арасындағы корреляция тикшерелг•н. Антиоксидлаштыргыч h•м прооксидлаштыргыч системалар тигезл•нешене• нық булуды беленг•н. • леге авыруларда антиоксидлаштыргычларны комбинациял•ү, шулай ук антиоксидлаштыргычлардың валалу вакытын озайту мөмкинлеге тикшерел•.

S.A. Trofimova, O.A. Balunov, E.A. Dubinina

**OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS
AT POSTINSULT PERIOD**

Intensivity evaluation of vacant radical processes and antioxidant protection was performed in 40 postinsult period from 10 months to 5 years. Correlation between some indices of oxidative stress and the disease clinical characteristics had been analysed. A great disbalance was revealed between antioxidative and prooxidative systems (the latter was much bigger). A possibility of combining antioxidants is being discussed as well as enlargement of antioxidative therapy terms for such patients.

Процессам свободнорадикального окисления в организме в норме и при различных патологических состояниях в последнее время уделяется большое внимание. Оксилитерный стресс является одним из ведущих механизмов в патогенезе ишемического инсульта и развивается в первые часы ишемии [3]. При очаговой ишемии мозга основную опасность для нервных клеток представляют процессы образования активных форм кислорода и их интенсивная генерация, истощения энергетических ресурсов, избыточного накопления возбуждающих аминокислот, оказывающих нейротокическое действие. Нарушение энергетического метаболизма, сопряженного с образованием активных форм кислорода, приводит к изменению трансмембранных ионных потоков и накоплению внутриклеточного кальция. Одновременно развивается атака активными формами кислорода белков, липидов и нуклеиновых кислот, протекающая по механизму свободнорадикального окисления. Особую опасность реакции свободнорадикального окисления представляют для нервной ткани [4]. В головном мозге в больших количествах содержатся ненасыщенные жирные кислоты, которые наиболее подвержены перекисному окислению, а потребление кислорода клетками мозга во много раз выше, чем в других органах и тканях. Процесс свободнорадикального окисления в настоящее время признан абсолютно универсальным и общебиологическим механизмом при развитии любого вида патологии. Нарушение баланса про-и антиоксидантной систем в организме приводит к развитию окислительного стресса (ОС), который сопровождает и осложняет течение фактически всех заболеваний [8, 12]. В этих

условиях очень важна своевременная мобилизация антиоксидантной защиты, которая участвует в снижении уровня реакционноспособных соединений, препятствуя тем самым проявлению их токсического действия в тканях. Более того, имеются данные, что чем раньше удается прервать каскад патобиохимических реакций, обусловленных интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), тем больший эффект от лечения можно ожидать [3]. Одним из возможных путей коррекции и профилактики повреждений, вызванных окислительным стрессом, является применение препаратов с антиоксидантным действием.

В литературе имеются лишь единичные сообщения об особенностях состояния антиоксидантной и прооксидантной систем в динамике у больных постинсультного периода. При этом почти все имеющиеся сообщения касаются исследований в остром периоде ишемического инсульта. Остается невыясненным вопрос о состоянии отдельных звеньев и общей активности антиоксидантной системы у больных, перенесших ишемический инсульт. Это обуславливает также важность изучения применения препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, в комплексном лечении больных постинсультного периода.

Целью данного исследования являлись изучение состояния анти- и прооксидантной системы у больных с давностью ишемического инсульта от 10 месяцев до 5 лет, и ее связь с клиническими проявлениями в зависимости от тяжести и давности нарушения мозгового кровообращения.

Настоящая работа проведена в НИПНИ им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург) на базе отделения реабилитации психоневрологических больных. Биохимическая часть исследований выполнялась в НИИ особо чистых биопрепараторов (г. Санкт-Петербург). В исследовании участвовали 40 больных — 23 женщины и 17 мужчин, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне давностью от 10 месяцев до 5 лет. Группа контроля состояла из 18 практически здоровых пожилых лиц в возрасте от 52 до 72 лет. Критериями включения больных в исследование являлись возраст от 50 до 75 лет,

поздний восстановительный и резидуальный периоды ишемического инсульта от 10 месяцев до 5 лет, диагноз, верифицированный при МРТ или КТ, УЗДГ. В крови больных оценивались показатели окислительного стресса: активность фермента супероксиддисмутазы, каталазы, окисленного и восстановленного глутатиона, малонового диальдегида, интенсивность спонтанной и индуцированной хемилюминесценции.

Ведущими клиническими синдромами у больных в постинсультном периоде оказались центральный гемипарез различной выраженности — у 37 (92,5%), гемигипестезия — у 25 (62,5%), элементы динамической и статолокомоторной атаксии — у 35 (87,5%). Когнитивные расстройства различной выраженности определялись у 21 (52,5%) пациента: у 9 (22,5%) — легкие, у 12 (30%) — умеренные. Постинсультная депрессия была выявлена у 9 (22,5%) человек. На МРТ головного мозга у всех больных имели место ишемические очаги различных размеров, соответствовавшие локализации кровоснабжения заинтересованных бассейнов. На УЗДГ магистральных сосудов шеи и головы была выявлена окклюзия или стеноз ВСА у 4 (10%), окклюзия общей сонной артерии (ОСА) у 6 (15%), гипоплазии позвоночных артерий у 2 (5%), высокое вхождение обеих позвоночных артерий в позвоночный канал (С4) у 2 (5%), локальные гемодинамические перепады на протяжении обеих позвоночных артерий у 5 (12,5%).

Показатели свободнорадикальных процессов у обследованных определяли в крови, взятой натощак из локтевой вены. В качестве антикоагуланта использовали раствор гепарина. Уровень свободнорадикальных процессов в плазме крови оценивали методом хемилюминесценции на хемилюминометре фирмы LKB 1251 (Швеция). В качестве индуктора использовали форболмистатацетат. Регистрировали светосумму хемилюминесцентной кривой (в мВ) в течение 30 минут. Интенсивность перекисного окисления липидов плазмы крови определяли по уровню генерируемого малонового диальдегида [1]. Способность крови к дисмутации супероксидного анион-радикала (суммарная супероксиддисмутазная активность) оценивали по степени

торможения реакции окисления кверцетина и выражалась в условных единицах на 1 мл крови [6]. Об активности каталазы эритроцитов судили по убыли перекиси водорода за 1 минуту и выражали в международных единицах на 1 мг гемоглобина [7]. Восстановленный и окисленный глутатион в экстракте эритроцитов определяли по методу В. Чернышова. [10]. Расчет уровня глутатиона осуществляли с использованием микромолярного коэффициента глутатиона (0,88) и выражали в мкМ на 1 мл эритроцитарной взвеси.

Статистическую обработку полученных данных производили на компьютере с помощью пакета прикладных программ Statgraphics. Для количественной оценки различий между средними величинами в сравниваемых группах применяли t-критерий Стьюдента. Связи между явлениями оценивали при помощи коэффициента корреляции (r). Различия между сравниваемыми величинами и связи считались достоверными при $p<0,05$. Все результаты представлены в виде средней величины \pm среднее квадратическое отклонение ($M \pm \sigma$).

При исследовании показателей свободно-радикальных процессов до лечения у всех больных было выявлено нарушение равновесия антиоксидантной и прооксидантной систем в сторону повышения последней. Уровень малонового диальдегида (конечного продукта перекисного окисления липидов) был выше нормы в 1,5 раза, интенсивность хемилюминесценции, характеризующей свободно-радикальные процессы в крови, резко повышенна. Выявлено снижение активности ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и каталазы. Соотношение уровня восстановленного глутатиона к окисленному также было снижено, что свидетельствовало о глубоком нарушении в глутатионовой системе. Результаты биохимического исследования приведены в табл. 1.

Нами была установлена корреляция между отдельными показателями окислительного стресса и клиническими характеристиками заболевания. Корреляция выявляется в достоверном ($p<0,05$) снижении уровня индуцированной хемилюминесценции при наличии постинсультной депрессии (рис.1). Так,

Таблица 1
Показатели окислительного стресса у больных в постинсультном периоде в сравнении с таковыми у практически здоровых пожилых лиц

Показатели	Пациенты до лечения (n=40 чел.)	Здоровые (n=18 чел.)
ХЛ спонтан. (n = 42±2)	42,6±0,9*	49,22±0,85
ХЛ индуциров. (n = 145±10)	134,3±8,18	140,44±3,74
МДА (n = 3,9±0,6)	4,65±0,19*	3,74±0,1
Глутатион окис. (n = 0,2-0,5)	2,82-2,5*	0,94-0,03
Глутатион восст. (n = 2,1-3,3)	1,78-0,05*	2,62-0,02
Каталаза (n = 4,2±0,3)	4,33±0,17	4,46±0,04
СОД (n = 25000± 5000)	8380±506,58*	18811,11±353,86

интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) четко коррелирует с наличием сенсорных нарушений у больных и выраженностю атрофических изменений, обнаруженных на МРТ. Выявлено повышение уровня МДА (рис. 2 и 4) при наличии у больных нарушений чувствительности и атрофических изменений ($p<0,05$). Хотя активность каталазы у обследованных практически не менялась по сравнению с контрольной группой, однако при нарушениях чувствительности обнаружилась наиболее низкая ее активность. Наблюдалась корреляция между степенью снижения активности каталазы ($p<0,05$) и нарушениями чувствительности у обследованных больных (рис. 3). Фактически у больных этой категории наиболее высокая степень выраженности ОС. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что хронический окислительный стресс выступает в качестве одного из патогенетических звеньев в развитии постинсультных осложнений.

Интенсивная генерация активных форм кислорода как следствие острой гипоксии может приводить к нарушению функциональной активности нейронов, истощению энергетических ресурсов, снижению активности ферментов-антиоксидантов, цитотоксическим и эксайтотоксическим эффектам, что является

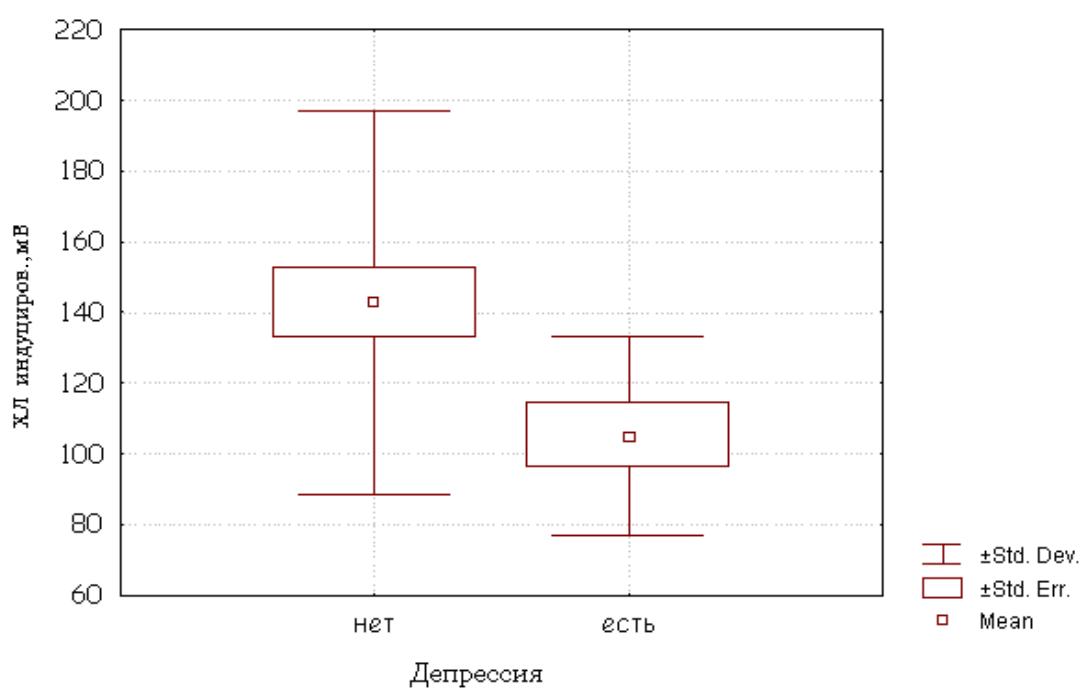


Рис. 1. Уровни ХЛ индуцированной при наличии или отсутствии депрессии.

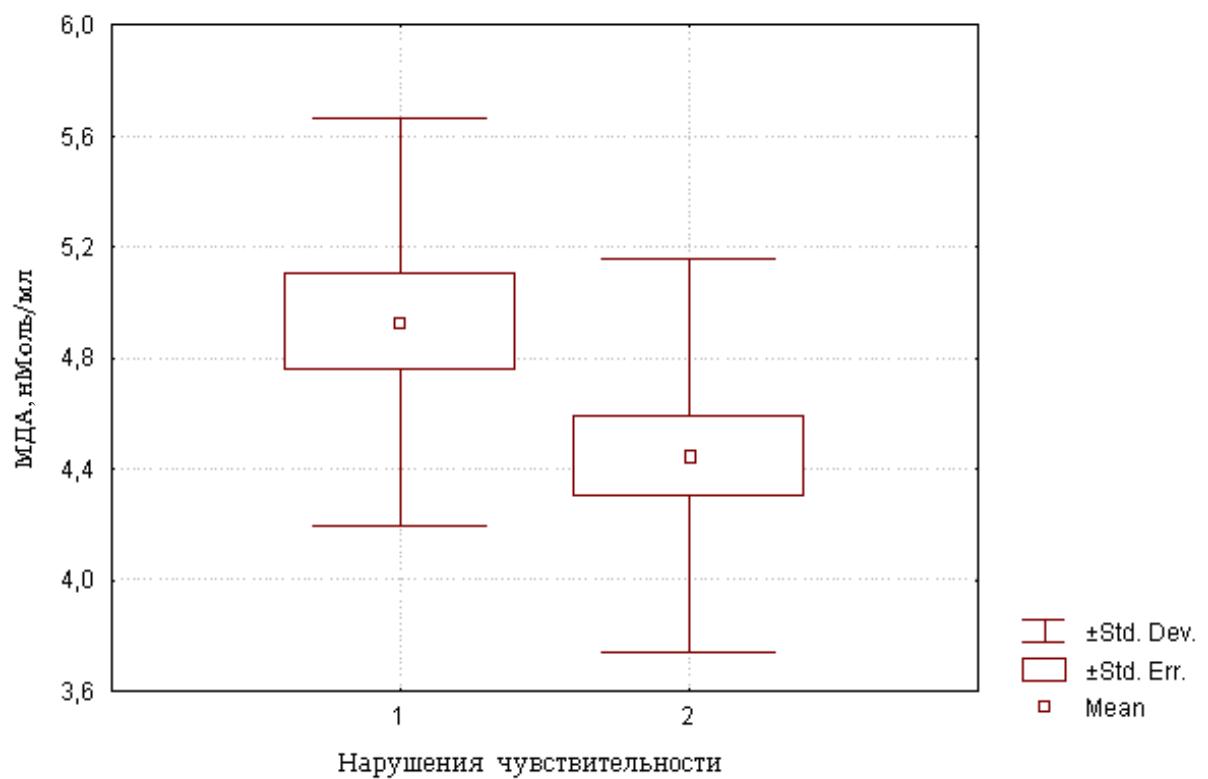


Рис. 2. Уровень МДА при наличии (1) и отсутствии (2) нарушений чувствительности.

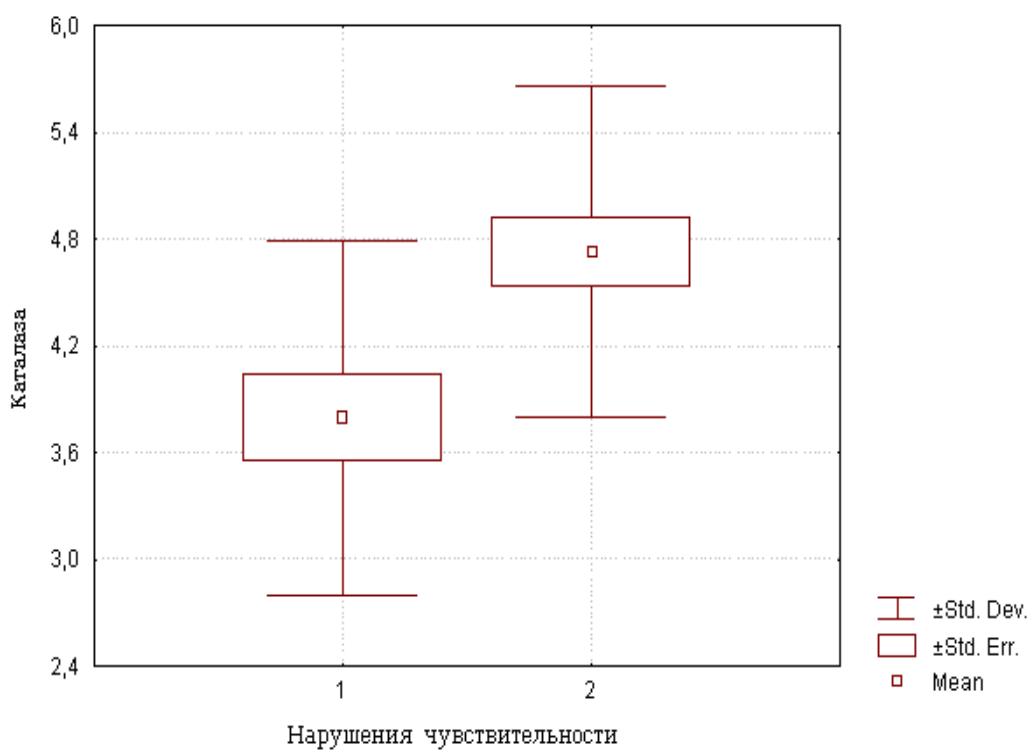


Рис. 3. Активность каталазы при наличии (1) и отсутствии (2) нарушений чувствительности.

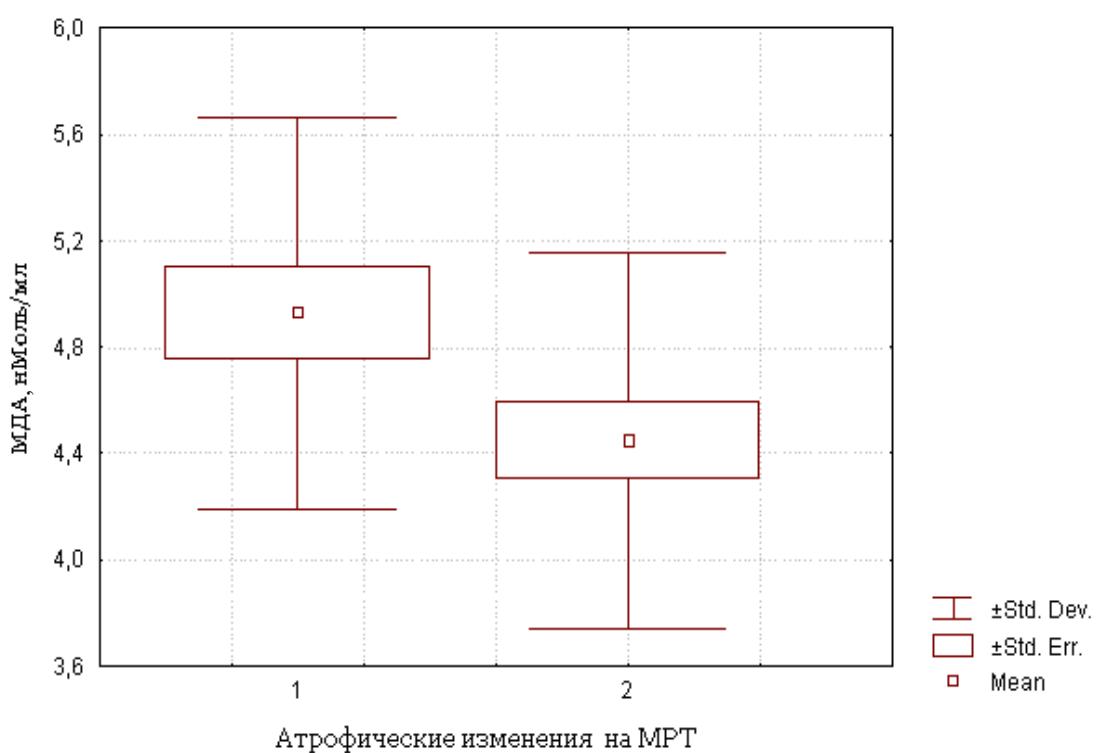


Рис. 4. Уровень МДА при наличии (1) и отсутствии (2) атрофических изменений на МРТ.

неблагоприятным фактором, тормозящим процесс выздоровления у больных с последствиями ишемических нарушений головного мозга. При патологических состояниях в мозговой ткани создаются условия для дополнительной генерации радикальных продуктов, повышения интенсивности окислительной деструкции белков и липидов, что приводит к нарушению структуры и функции клеточных мембран [9, 11, 13, 14]. В патогенезе ишемических повреждений головного мозга окислительный стресс служит неотъемлемым звеном в процессе деструкции мембран и гибели нейронов [8]. Поэтому для коррекции сформировавшихся глубоких нарушений в антиоксидантной системе и снижении интенсивности свободнорадикальных процессов таким больным показаны курсы антиоксидантной терапии, возможно, использование двух-трех препаратов, включая пищевые добавки, обладающие антиоксидантными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Гаврилов А.Р., Мажсул Л.М. // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33. — № 1. — С. 118—122.
2. Гуляева Н.В., Ерин А.Н. // Нейрохимия. — 1995. — Е.12, №2. — С. 3—15.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М, 2001.

5. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М. 2000.
6. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т.36. — № 2. — С. 88—91.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Б., Токарев В.Е // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С.16—19.
8. Новикова Л.Б., Иксанова Г.Р., Колчина Э.М., Галимов Н.Ш. // Неврологический журнал. — 2006. — Т. 11, № 3. — С. 42—45.
9. Скулачев В.П. // Биохимия . — 1998. — Т. 63, вып. 12. — С. 1691—1694.
10. Федорова Т.Н., Болдырев А.А., Ганнушикина И.В. // Биохимия. — 1999. — Т. 64., № 1. — С. 94—98.
11. Чернышов В.П. // Лаб.дело. — 1983. — № 3. — С. 31—33.
12. Evans P.H. // Br. Med. Bull. — 1993. — Vol. 49, № 3. — P. 577—587.
13. McCord J.M. The Importance of Oxidant-Antioxidant Balance // Oxidative Stress and Redox Regulation: Cellular Signaling, Aids, Cancer and Other Diseases. Abstract. Institut Pasteur. — Paris, 1996,21-24 May.
14. Halliwell B. // J. Neurochem. — 1992. — Vol. 59. — № 5. — P. 1609—1623.
15. Yotz M.E., Kunig G., Riederer P., Youdim M.B.H. // Pharmacol.Ther. —1994 .— Vol. 63. — P.37—122.

Поступила 23.02.07.

