

## СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ

*Л.И. Рейхерт*

*Тюменская государственная медицинская академия*

Цереброваскулярная патология занимает в настоящее время доминирующее положение в структуре заболеваний нервной системы [2, 3]. Показатель смертности от цереброваскулярных заболеваний — один из самых высоких в мире (в острой стадии — 30—35%) [2], что обусловлено определенными трудностями в терапии данных заболеваний, связанными с ограниченными временными рамками для эффективного вмешательства. Важное значение в связи с этим имеет разработка новых принципов метаболической защиты мозга для ограничения выраженности функциональной дезинтеграции центральной нервной системы и предотвращения необратимых структурных поражений ткани мозга [6, 11].

Современная неврология рассматривает патогенез ишемического инсульта (ИИ) с мультифакториальных позиций, при этом активную роль в каскаде метаболических нарушений играет интенсификация свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран [4, 5]. Данное положение вполне согласуется с представлениями о существенном значении в регуляции гомеостаза организма в целом свободно-радикального окисления [10], активация которого во многом зависит от состояния антиоксидантных механизмов.

Целью настоящей работы было изучение системы антиоксидантной защиты при ИИ по определению в плазме крови и спинномозговой жидкости содержания  $\alpha$ -токоферола и  $\beta$ -каротина, а также активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в мембранах тромбоцитов.

Нами обследованы 193 пациента на 1—3, 5—7 и 19—21-е сутки ИИ (женщин — 89, мужчин — 104). Средний возраст обследованных —  $58,6 \pm 1,3$  года. Диагноз ИИ сформулирован в соответствии с классификацией сосудистых за-

болеваний головного и спинного мозга [2]. Контрольная группа состояла из 50 здоровых лиц (доноров) — 27 мужчин и 23 женщин (средний возраст —  $57,1 \pm 1,1$  года).

Контрольные исследования спинномозговой жидкости проведены у 11 больных с посттравматическим арахноидитом, ликвор для исследований был взят перед диагностической пневмоэнцефалографией. Подавляющее большинство больных (78,4%) в наших наблюдениях были госпитализированы в первые сутки от начала заболевания, 18% — на 2-е сутки, 10,8% — на 3-и сутки. Всех больных обследовали клинически с использованием дополнительных методов — исследования глазного дна, эхоэнцефалоскопии, электроэнцефалографии, компьютерной томографии, ультразвуковой доплерографии.

Основным этиологическим фактором развития инсульта у 28% больных был церебральный атеросклероз, у 12% — гипертоническая болезнь, у 55% — сочетание атеросклероза сосудов головного мозга и гипертонической болезни.

Для объективизации тяжести состояния больных и выраженности неврологического дефицита, а также с целью стандартизации клинического материала и проведения статистического анализа больные были разделены на три группы в зависимости от тяжести ишемического инсульта: малым инсультом (МИИ), средней тяжести (ИИССТ), тяжелым (ТИИ) [6]. Уровень антиоксидантной защиты оценивали по содержанию в плазме крови и спинномозговой жидкости  $\alpha$ -токоферола методом тонкослойной хроматографии на окиси алюминия [7], концентрации в плазме крови  $\beta$ -каротина [8], активности СОД и каталазы в тромбоцитах [1, 9].

Содержание эндогенных антиоксидантов в плазме крови у больных ИИ приведено в табл. 1 и 2.

Таблица 1

**Содержание  $\beta$ -каротина в плазме крови у больных**

| Содержание $\beta$ -каротина, ммоль/л | При МИИ (n = 37) | При ИИССТ (n = 36) | При ТИИ (n = 29) |
|---------------------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| У больных                             |                  |                    |                  |
| на 1—3-и сутки                        | 1,03±0,06        | 0,93±0,03          | 0,87±0,08        |
| на 5—7-е сутки                        | 0,83±0,05        | 0,78±0,04*         | 0,75±0,08*       |
| на 19—21-е сутки                      | 0,88±0,04        | 0,76±0,05*         | 0,68±0,08*       |
| У здоровых                            |                  | 1,0±0,1            |                  |

\* Статистически достоверные различия между показателями больных с различными формами ИИ и здоровых.

Таблица 2

**Содержание эндогенных антиоксидантов в плазме крови у больных при летальном исходе ИИ**

| Показатели, ммоль/л | У выживших больных (n = 103) | При летальном исходе      |                          |
|---------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                     |                              | в первые 7 суток (n = 15) | на 8—30-е сутки (n = 18) |
| $\beta$ -каротин    |                              |                           |                          |
| на 1—3-и сутки      | 0,94±0,08                    | 0,85±0,07                 | 0,85±0,08                |
| на 5—7-е сутки      | 0,76±0,08                    | 0,61±0,04                 | 0,65±0,04                |
| на 19—21-е сутки    | 0,76±0,06                    |                           | 0,56±0,03*               |
| $\alpha$ -токоферол |                              |                           |                          |
| на 1—3-и сутки      | 17,5±1,8                     | 9,5±1,0*                  | 12,4±0,8**               |
| на 5—7-е сутки      | 14,4±1,3                     | 10,4±0,8*                 | 12,2±0,8*                |
| на 19—21-е сутки    | 17,1±1,1                     |                           | 8,5±0,6*                 |

*Примечание:* \* Статистически достоверные различия между показателями в группах больных ИИ при благоприятном и летальном исходах, \*\* между показателями в группе с летальным исходом в первые 7 суток и на 8—30-е сутки от начала заболевания.

Как следует из полученных данных, уже на 5—7-е сутки от начала заболевания мы выявили снижение содержания в плазме крови  $\beta$ -каротина у больных ИИССТ, ТИИ, в то время как при МИИ, наиболее благоприятном варианте ИИ, статистически достоверного снижения уровня  $\beta$ -каротина не обнаружено. Таким образом, выявлено важное патогенетическое звено в системе реакций, обуславливающих в конечном итоге дестабилизацию мембран.

Состояние антиоксидантной системы у больных с тяжелым инсультом, завершившимся летальным исходом, испытывало еще большее напряжение, причем уровень  $\alpha$ -токоферола в плазме крови у них снижался в значительно большей степени и раньше, чем при благоприятном исходе заболевания. Выраженность изменений коррелировала с ранним летальным исходом. В то же время статистически достоверных различий в

уровне  $\beta$ -каротина при летальном и благоприятном для жизни прогнозах мы не выявили, хотя тенденции прослеживались (табл. 2). Вероятно, в прогнозировании летального исхода при МИИ патогенетически более значимым является дефицит в плазме крови уровня  $\alpha$ -токоферола, чем  $\beta$ -каротина. Следовательно, острый дефицит антиоксидантов в организме больных МИИ, растворимая цепную реакцию процессов перекисления мембранных липидов, является одним из факторов, провоцирующих летальный исход заболевания.

С учетом сложности патогенеза ишемического инсульта нами было исследовано содержание  $\alpha$ -токоферола и  $\beta$ -каротина в спинномозговой жидкости у больных ИИ (табл. 3).

По данным табл. 3 отчетливо прослеживается взаимосвязь тяжести ИИ и его исхода с дефицитом  $\alpha$ -токоферола в центральной нервной системе. При этом

Таблица 3

**Содержание  $\alpha$ -токоферола в ликворе у больных ИИ**

| Обследованные группы | $\alpha$ -токоферол, ммоль/л | % нулевых значений |
|----------------------|------------------------------|--------------------|
| Контрольная          | 12,0±0,3                     | —                  |
| Больные с            |                              |                    |
| МИИ                  | 11,1±1,0                     | 10                 |
| ИИССТ                | 7,8±0,4                      | 25,1               |
| ТИИ                  | 6,03±0,3                     | 27,2               |
| Умершие              | 4,87±0,1                     | 41,1               |

чем тяжелее было заболевание, тем у большего числа больных имело место полное отсутствие или следовое присутствие антиоксиданта в ликворе.

Таким образом, формированию дефицита антиоксидантов в центральной нервной системе больных ИИ принадлежит существенная роль в патогенезе клинических проявлений заболевания.

Особое место в патогенезе ишемического инсульта занимают гемореологические нарушения [3, 4], в частности тромбоцитарное звено гемостаза. Не вызывает сомнений взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с состоянием их мембран, определяемых активностью ферментов антиоксидантной системы — СОД и каталазы.

Рост активности СОД в первые трое суток от начала заболевания во всех трех группах больных ИИ (табл. 4) можно

Активность супероксиддисмутазы и каталазы в тромбоцитах больных ИИ

| Анализируемые показатели    | У здоровых<br>(n = 30) | МИИ<br>(n = 9) | ИИССТ<br>(n = 17) | ТИИ<br>(n = 12) |
|-----------------------------|------------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| СОД, усл.ед. торм./мг белка | 2,37±0,11              |                |                   |                 |
| на 1—3-и сутки              |                        | 5,93±0,3*      | 4,1±0,3* **       | 3,90±0,2*       |
| на 5—7-е сутки              |                        | 2,56±0,1       | 1,95±0,2* **      | 2,7±0,08* ***   |
| на 19—21-е сутки            |                        | 2,10±0,1       | 2,63±0,18**       | 2,1±0,2***      |
| Каталаза, мкмоль/мг белка   | 1,07±0,08              |                |                   |                 |
| на 1—3-и сутки              |                        | 0,93±0,03      | 0,92±0,01*        | 0,71±0,04* ***  |
| на 5—7-е сутки              |                        | 0,9±0,02*      | 0,76±0,03* **     | 0,59±0,02* ***  |
| на 19—21-е сутки            |                        | 0,61±0,01*     | 0,88±0,04* **     | 0,85±0,03*      |
| Альфа-токоферол, нмоль/мл   | 3,75±0,28              |                |                   |                 |
| на 1—3-и сутки              |                        | 2,57±0,16*     | 2,26±0,2*         | 1,85±0,1* ***   |
| на 5—7-е сутки              |                        | 2,51±0,1*      | 2,14±0,1* **      | 1,59±0,1* ***   |
| на 19—21-е сутки            |                        | 2,47±0,16*     | 2,02±0,1* **      | 1,58±0,08* ***  |

Примечание: \* Достоверность статистических различий между показателями в группах здоровых и больных (P<0,05), \*\* в группах больных с ИИССТ и МИИ (P<0,05), \*\*\* с ТИИ и ИИССТ (P<0,05).

расценивать как защитную реакцию, отражающую адаптационные возможности организма в начальном периоде инсульта, причем СОД-зависимая система антиоксидантной защиты оказалась активнее (P<0,05) при МИИ, чем при ИИССТ и ТИИ.

Как видно, имеют место состоятельность компенсаторных реакций при МИИ и несостоятельность таковых в группах больных ИИССТ и ТИИ, что подтвердилось дальнейшей динамикой активности СОД. На 5—7 и 19—21-е сутки активность СОД при МИИ не имела достоверных отличий от нормы, в то время как при ИИССТ и ТИИ наблюдалось угнетение его активности ниже нормы. Снижение активности каталазы и содержания  $\alpha$ -токоферола прослеживалось с первых трех суток развития инсульта с усугублением на 5—7-е сутки и сохранением низких показателей до конца наблюдения (19—21-е сутки). Проведенный корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию между тяжестью клинических проявлений ишемического инсульта и уровнем активности СОД ( $r_{xy} = -0,491$ ; P<0,05), каталазы ( $r_{xy} = -0,06$ ; P<0,05).

Таким образом, можно сделать вывод, что депрессия антиоксидантных механизмов в мембранах эритроцитов, в тромбоцитах и спинномозговой жидкости играет существенную роль в патогенезе ишемического инсульта. Несостоятельность различных звеньев антиоксидантной защиты создает предпосылки для формирования реакций де-

стабилизации клеточных мембран, определяя в конечном итоге тяжесть клинических проявлений заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисова А.А. Биохимические методы исследования в клинике. — М., 1964.
2. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я.//Журн. неврол. и психиатр. — 1996.
3. Виленский Б.С. Инсульт. — М., 1995.
4. Воскресенская О.Н., Косягина О.Л. и др. Тезисы докладов VII Всероссийского съезда неврологов. — Н.Новгород, 1995.
5. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь мозга. — М., 1992.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. и др.//Журн. неврол. и психиатр. — 1997. — № 6. — С. 26—34.
7. Крылов В.И., Кондакова Л.Д. Вопросы ветеринарной арахно-энтомологии. — Тюмень, 1979.
8. Чумаков В.Н., Осинская Л.В.// Вопр. мед. химии. — 1979. — № 8. — С. 261—265.
9. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М.//Успехи химии. — 1983. — Вып. 3. — С. 353—372.
10. Шлифт Е.В.//Журн. невропатол. и психиатр. — 1985. — № 9. — С. 1281—1288.
11. Dalal P., Dalal K.//JIM. — 1993.

Поступила 12.03.99.

#### STATE OF ANTIOXIDANT MECHANISMS IN ISCHEMIC INSULTS

L.I. Reikhert

#### Summary

The activity of superoxidismutase and catalase in thrombocytes as well as content of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotin in blood plasma and cerebrospinal fluid in 193 patients with ischemic insult are studied. Incompetence of the mechanisms of antioxidant defense correlating with gravity and outcome of ischemic insult is established. Depression of various links of the antioxidant defense system in blood plasma, thrombocytes and cerebrospinal fluid affects the gravity of clinical manifestations of the disease.