

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ЭНДОТЕЛИНА-1 В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Александр Юрьевич Рябченко¹, Александр Михайлович Долгов¹, Евгений Николаевич Денисов²,
Надежда Георгиевна Гуманова³*

*Оренбургская государственная медицинская академия, ¹кафедра неврологии, медицинской генетики,
²кафедра биологической физики и математики, 460000 г. Оренбург, ул. Советская, д. 6,
e-mail: nevrolog2007@inbox.ru, ³Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины, отдел изучения биохимических маркеров риска хронических
неинфекционных заболеваний, 101990, г. Москва, переулок Петроверигский, д. 10*

Реферат. Изучалась роль эндотелин- и нитроксидагических реакций кровообращения при ишемическом инсульте. Обнаружены повышение содержания эндотелина-1, снижение уровня стойких метаболитов оксида азота и изменение параметров оксигенации тканей, которые были взаимосвязаны с тяжестью заболевания и выраженностью неврологического дефицита. Установлено, что при ишемическом инсульте происходят выраженные изменения в нитроксида- и эндотелинергических реакциях системы кровообращения, ведущие к прогрессированию ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, оксид азота, эндотелин-1, оксигенация тканей.

ROLE OF NITRIC OXIDE AND ENDOTHELIN-1 IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION

Alexander Yu. Ryabchenko¹, Alexander M. Dolgov¹,
Evgeny N. Denisov², Nadezhda G. Gumanova³

Orenburg State Medical Academy,

¹department of neurology and medical genetics,
460000, Orenburg, Sovetskaya 6,

²department of biologic physics and mathematics,
460000, Orenburg, Sovetsky street, 6,
e-mail: nevrolog2007@inbox.ru,

³State Research Centre of Preventive Medicine,
101990 Moscow, Petroverigsky lane, 10

There was studied the role of endothelin - nitroxidergic reactions of circulation in ischemic stroke. There were found the elevated content of endothelin -1, the reduction of the levels of persistent metabolites of nitric oxide and the changes in parameters of tissue oxygenation that have been correlated with severity of disease and the degree of neurological deficit. There are expressed changes in nitroxide - and endothelinergic reactions of the circulatory system, contributing to the progression of ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, nitric oxide, endothelin -1, tissue oxygenation.

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из самых распространенных форм патологии нервной системы [2, 10, 16,]. С каждым годом, согласно данным статистики, повышаются показатели заболеваемости, смертности и инвалидности от таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инсульт и инфаркт миокарда [14]. Ишемический инсульт (ИИ) занимает третье место в общей структуре смертности населения развитых стран [8]. При ишемическом инсульте происходит повреждение структуры эндотелия, [11, 13], что ведет к развитию функциональных нарушений, и прежде всего к регуляции тонуса сосудов.

Целью настоящего исследования было изучение роли эндотелин-1 и нитроксидагических реакций кровообращения при ИИ.

Были обследованы 45 (73,7%) мужчин и 16 (26,3%) женщин с диагнозом ИИ в возрасте от 37 до 79 лет (в среднем 64,4±1,3 года), поступившие в первые сутки развития нарушения мозгового кровообращения. Для верификации диагноза проводилась компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга. Церебральный кровоток исследовался с помощью экстра- и транскраниальной ультразвуковой доплерографии, центральная гемодинамика по результатам эхокардиографии, а также проводились клинический и биохимический анализы крови, электрокардиография, исследование глазного дна). При измерении АД за норму принимали верхнюю границу высокого нормального АД по классификации АГ (ВОЗ и МОАГ) – 139/89 мм рт. ст. [7]. Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли иммуноферментным методом с помощью набора для расчета ЭТ 1–21 в биологических жидкостях

Endothelin 1–21 фирмы «Biomedica» (Австрия) с определением абсорбции на спектрофотометре при длине волны 450 нм и последующим определением концентрации ЭТ-1 по калибровочной кривой. Уровень оксида азота (NO) оценивали по его стабильным метаболитам в депротеинизированной сыворотке крови – суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов (NOx) по реакции диазотирования сульфаниламида (с раствором Грисса) при предварительном восстановлении нитрат-ионов в нитрит с помощью VCl3 (Miranda R.M. et al. [15]) согласно описанной ранее технологии [6]. Кровь брали натошак из локтевой вены. Перед взятием крови всем пациентам была назначена низконитратная диета в течение 3–4 дней с ограничением потребления овощей, особенно зеленых листовых салатов, фруктов, копченостей, мясных и рыбных консервов. Соблюдение низконитратной диеты в течение указанного времени позволяет ожидать, что уровень NOx в сыворотке будет отражать свойства регулятора эндотелиальной функции. Транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне изучали полярографическим способом путем транскутанного определения напряжения кислорода в тканях, проведения стандартных нагрузочных проб с ингаляцией 100% кислорода и регионарной окклюзией сосудов плечевой артерии [1, 5, 9]. Электрод для оценки транскутанного парциального давления кислорода ($t\text{cpO}_2$) накладывался и фиксировался на коже внутренней поверхности средней трети предплечья на непарализованной конечности, подэлектродный участок кожи нагревался до 44 °C. Использовался аппарат TCM-4 фирмы «Radiometer» (Дания) с электродом Clark. Определялись следующие показатели: $t\text{cpO}_2$ в мм рт. ст. – исходное значение парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$), установленное транскутанно; $t\text{cpO}_2$ постишемическое в мм рт. ст. – максимальное значение $p\text{O}_2$ после окклюзионной пробы; V1 (мм рт.ст./мин) – скорость повышения $t\text{cpO}_2$ при ингаляции кислорода; V2 (мм рт.ст./мин) – скорость уменьшения $t\text{cpO}_2$, характеризующая скорость утилизации кислорода тканями на фоне прекращения его доставки кровью; V3 (мм рт.ст./мин) – скорость подъема парциального давления кислорода после восстановления кровообращения, отражающая резервные возможности микроциркуляторного русла, т.е. резервную способность раскрытия капилляров для восполнения дефицита кислорода. Расчетным способом определяли отношение V1/V2, т.е. соотношение скорости доставки кислорода к скорости его потребления. Эхокардиография проводилась

по стандартному протоколу: измеряли конечные систолический и диастолический размеры, размеры камер сердца, ударный объем, фракцию выброса, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Все пациенты из опытной группы подверглись детальному исследованию неврологического статуса, который оценивали по Скандинавской шкале инсульта в первые сутки поступления в стационар. Все обследованные были подразделены на 3 группы по степени тяжести неврологического дефицита. При балле менее 30 состояние считалось тяжелым, от 30 до 45 – средней тяжести, более 45 – легкой степени. Исследованию не подлежали больные с декомпенсированным сахарным диабетом, гипотиреозом, декомпенсированной почечной, печеночной, дыхательной и сердечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, болезнями системы крови, дегенеративными заболеваниями нервной системы, а также лица, находившиеся на искусственной вентиляции легких. Контрольную группу составляли 10 лиц, соответствовавших по возрасту и полу опытной группе без наличия признаков сосудистой патологии. Обработку полученных данных производили по программе Statistica 6.0 с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при ($p < 0,05$).

В первой группе было 25 пациентов с легким неврологическим дефицитом, из них у 18 отмечались двигательные нарушения в виде центрального пирамидного гемипареза, у 3 – центральный гемипарез в сочетании с речевыми нарушениями, у 1 – чувствительные нарушения в виде гемигипестезии, у 3 – изолированные нарушения речи в виде сенсорной, моторной афазии и корковой дизартрии. Во второй группе с умеренным неврологическим дефицитом был 21 пациент, из них у 8 имел место центральный гемипарез от умеренной до выраженной степени, у 7 – сочетание центрального гемипареза с афазией или дизартрией, у 4 – вестибулоатактический синдром, у 1 – гемипарез с расстройствами чувствительности по типу гемигипестезии, у 1 – сочетание гемипареза, центрального гемипареза и гемипареза. В третью группу входили 15 пациентов с выраженными неврологическими нарушениями, из них у 8 наблюдался выраженный центральный гемипарез или гемиплегия в сочетании с аутопгнозией и геминеглектом, у 7 – центральная гемиплегия сочеталась с выраженными речевыми нарушениями в виде сенсомоторной афазии. Исследования показали (рис. 1), что в первой

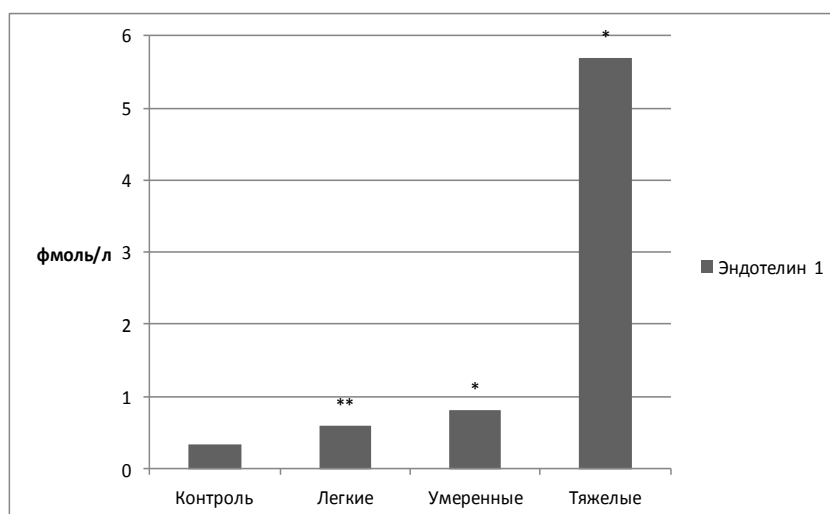


Рис. 1. Изменение уровня эндотелина-1 у пациентов различной тяжести ишемического инсульта (фмоль/л).
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

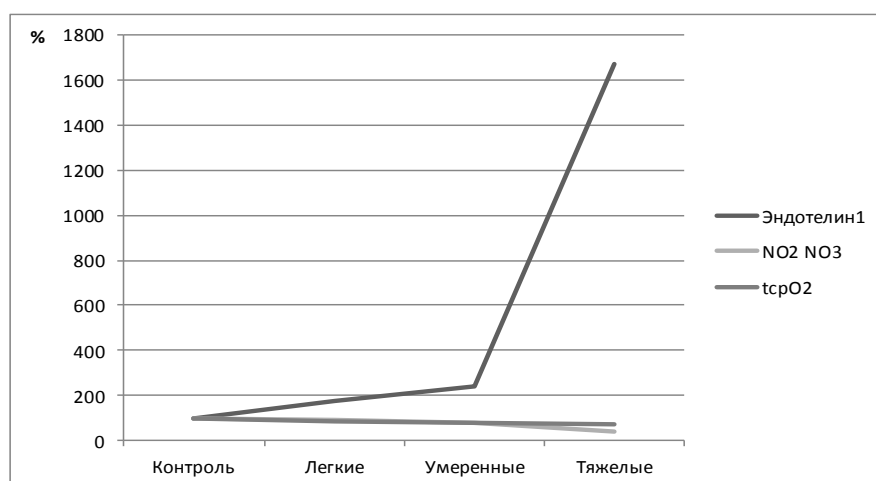


Рис. 2. Изменение уровня эндотелина-1, содержания стабильных метаболитов оксида азота (NOx) в плазме крови и параметров оксигенации тканей у пациентов различной тяжести ишемического инсульта (%).

группе уровень ЭТ-1 составлял $0,6 \pm 0,059$ фмоль/л ($p \leq 0,01$), во второй – $0,82 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), в третьей – $5,69 \pm 1,7$ ($p \leq 0,05$). ЭТ-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, обладающий доказанным мощным вазоконстрикторным эффектом [4]. В настоящее время эндотелин рассматривают [3, 12] как один из факторов, вызывающих церебральный вазоспазм вплоть до развития ишемии головного мозга.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ИИ происходят изменения в эндотелинергических механизмах регуляции тонуса сосудов, которые приводят к дезадаптивным реакциям по мере утяжеления состояния. В первой группе уровень стойких метаболитов NO снизился до $106,7 \pm 6,2$ мкмоль/л и достоверно не отличался от контроля, во второй – $85,5 \pm 12,3$

($p < 0,05$), в третьей – $53,8 \pm 8,9$ ($p < 0,01$). Корреляционный анализ содержания стойких метаболитов NO и уровня ЭТ-1 показал между ними достаточно высокую отрицательную связь во всех группах: в первой ($r = -0,72$), во второй ($r = -0,84$), в третьей ($r = -0,85$). Согласно результатам исследования, дисбаланс обмена вазодилаторных, прежде всего NO и вазоконстрикторных веществ, таких как ЭТ-1, приводит к нарушению эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов и соответственно микроциркуляции и прогрессированию тяжести ИИ. Так, при сопоставлении полученных результатов было обнаружено (рис. 2), что снижение уровня стабильных метаболитов NO на 8% и повышение уровня ЭТ-1 в 1,7 раза вызывает уменьшение pO_2 измеренное транскутанно, на 15% от нормы, а $V1/V2$, отражающее дефицит кислорода в тканях, – на 28,6%.

Снижение уровня NOx на 26% и повышения содержания ЭТ-1 в 2,4 раза еще более усугубляет показатели trO_2 на 21% и V1/V2 на 44,5%. Наблюдаемое в группе тяжелых больных значительное уменьшение уровня стабильных метаболитов NO на 53% и превышение уровня ЭТ-1 в 16,7 раза ведут к падению trO_2 на 26% и сокращению V1/V2 на 57%.

Таким образом, при ИИ происходят выраженные изменения в нитроксид- и эндотелинергических реакциях системы кровообращения, сопровождающиеся снижением уровня NO в плазме крови и противоположным этому повышением концентрации ЭТ-1. Все эти изменения вызывают нарушение микроциркуляции, развитие тканевой гипоксии, подтверждаемые данными транскutánной полярографии, и ведут к прогрессированию ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобылев В.В. Влияние каптоприла на центральную и периферическую гемодинамику и кислородный режим тканей у больных с хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 1992. 20 с.
2. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы инсультом. М.: Фолиант, 2005. 288 с.
3. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции // Международный неврологический журнал. 2007. Т. 12, №. 2. С. 15–20.
4. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. 2001. №. 2. С. 50–58.
5. Коц Я.И., Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З. Зависимые от эндотелия механизмы регуляции тонуса сосудов у больных с хронической сердечной недостаточностью при изменениях режима оксигенации // Кардиология. 2007. Т. 47, №. 8. С. 68–69.
6. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.
7. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. №6. Приложение 2.
8. Сковцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова (приложение «Инсульт», спецвыпуск). 2007. С. 25–29.
9. Ступин В.А., Аникин А.И., Алиев С.Р. Транскutánная оксиметрия в клинической практике: Методические рекомендации. Москва, 2010. 57с.
10. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: Медпресс-информ, 2006. 256с.
11. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. и др. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Клиническая неврология. 2008. Т. 2, №. 1. С. 4–11.

12. Шамалов Н.А., Кочетов А.Г. Шетова И.М. и др. Связь факторов регуляции сосудистого тонуса с развитием геморрагической трансформации у больных ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии (приложение Инсульт). 2011. С. 12–17.
13. Fisher M. Injuries to the vascular endothelium: Vascular wall and endothelial dysfunction // Neurol. Dis. 2008. Vol. 5, №1. P. 4–11.
14. Flemming K.D., Brown R.D. Jr., Petty G.W. et. al. Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction // Mayo Clin Proc. 2004. Vol. 79. P. 1071–86.
15. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D. Nitric Oxide // Biol and Chem. 2001. Vol 5. P. 62–71.
16. Urbinelli G.V. P., Lemesle M., Thomas V. et. al. Bolard Stroke patterns in cardioembolic infarction in a population-based study // Neurol. Res. 2001. Vol. 23, №.4. P. 309–314.

REFERENCES

1. Bobylev V.V. *Extended abstract of PhD dissertation (Medicine)*. Ekaterinburg, 1992. 20 p. (in Russian)
2. Vilenskii B.S. *Sovremennaya taktika bor'by insul'tom*. Moscow: Foliant, 2005. 288 p. (in Russian)
3. Voloshin P.V., Malakhov V.A., Zavgorodnyaya A.N. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2007. Vol. 12, №. 2. pp. 15–20. (in Russian)
4. Gomazkov O.A. *Kardiologiya*. 2001. №. 2. pp. 50–58. (in Russian)
5. Kots Ya.I., Denisov E.N., Bakhtiyarov R.Z. *Kardiologiya*. 2007. Vol. 47, №. 8. pp. 68–69. (in Russian)
6. Metel'skaya V.A., Gumanova N.G. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2005. № 6. pp. 15–18. (in Russian)
7. *Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2008. №6. Prilozhenie 2. (in Russian)
8. Skvortsova V.I. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova (prilozhenie «Insul't»)*. 2007. pp. 25–29. (in Russian)
9. Stupin V.A., Anikin A.I., Aliev S.R. *Transkutanaya oksimetriya v klinicheskoi praktike: Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2010. 57p. (in Russian)
10. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. *Sosudistye zabolevaniya golovnogogo mozga: Epidemiologiya. Osnovy profilaktiki*. Moscow: Medpress-inform, 2006. 256 p. (in Russian)
11. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2008. Vol. 2, №. 1. pp. 4–11. (in Russian)
12. Shamalov N.A., Kochetov A.G. Shetova I.M. et al. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii (prilozhenie Insul't)*. 2011. pp. 12–17. (in Russian)
13. Fisher M. Injuries to the vascular endothelium: Vascular wall and endothelial dysfunction. *Neurol. Dis*. 2008. Vol. 5, №1. pp. 4–11.
14. Flemming K.D., Brown R.D. Jr., Petty G.W. et. al. Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction. *Mayo Clin Proc*. 2004. Vol. 79. pp. 1071–86.
15. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D. Nitric Oxide. *Biol and Chem*. 2001. Vol 5. pp. 62–71.
16. Urbinelli G.V. P., Lemesle M., Thomas V. et. al. Bolard Stroke patterns in cardioembolic infarction in a population-based study. *Neurol. Res*. 2001. Vol. 23, №.4. pp. 309–314.

Поступила 25.11.13.