

В. В. Скупченко, Я. В. Власов

НОВЫЙ КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПАТОГЕНЕЗУ И  
МЕМБРАНОПАТОЛОГИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Самарский государственный медицинский университет

**Р е ф е р а т.** У больных рассеянным склерозом выявлены показатели гипер- $\beta$ -липидемии и гиперхолестеринемии, которые прогрессируют с возрастом. Они позволяют судить об изученной (на примере эритроцитов) клеточной мембранопатии, связанной аутоиммунным конфликтом, и о компенсаторных механизмах, которые рассматриваются с авторских позиций фазотонной нейродинамики.

В. В. Скупченко, Я. В. Власов

ЧӘЧЕЛГӘН СКЛЕРОЗ МЕМБРАНОПАТОЛОГИЯСЕНӘ  
ҺӘМ ПАТОГЕНЕЗЫНА ЯҢА КОНЦЕПТУАЛЬ ЯКЫН  
КИҮҮ

Чәчелгән склероз белән авырчуларда олыгаю белән көчәюче гипер- $\beta$ -липидемия һәм гиперхолестеринемия күрсәткечләре булу ачыкланды. Алар эритроцитлар мисалында өйрәнелгән аутоиммун конфликтка бәйле күзәнәк мембранопатиясә һәм компенсатор механизмнар турында фикер йөртәргә мөмкинлек бирәләр.

V. V. Skupchenko, Ya. V. Vlasov

A NEW CONCEPTUAL APPROACH TO PATHOGENESIS  
AND MEMBRANE PATHOLOGY OF MULTIPLE  
SCLEROSIS (MS)

In patients with MS indices of hyper- $\beta$ -lipidemia and hypercholesterinemia were shown, which were progressing by aging. They allow to judge of the observed (as an example erythrocytes) cell membranopathy, connected with autoimmune conflict and of compensation mechanisms, which are being considered by the authors from the point of view of phasotonic neurodynamics.

**М**ембранные нарушения при рассеянном склерозе (РС) известны. В основном эти изменения рассматривались как поисковые находки. В то же время мембранопатология при РС вполне закономерна, если судить о ней с позиции нейродинамической концепции заболевания [13], созданной на базе фазотонной теории (Скупченко В. В., 1989).

Согласно фазотонной теории, важнейшую роль в обеспечении гомеостатических репаративных функций целостного организма играет неравновесная фазотонная (ФТ) нейродинамика, которая формируется ФТ генераторным механизмом. В физиологических условиях ФТ нейродинамика организует базисный биоритмогенез, осуществляющий формирование функциональных состояний в цикле бодрствование—сон, адаптивное реагирование и определяющий в конечном счете тканевой морфогенез, в том числе репаративный, конституциональный, онтоге-

нетический и, естественно, мембранный.

Физиологическое ФТ созревание происходит гетерохронно. Позднее всего созревают фазические катехоламинергические, в том числе дофаминергические механизмы. Процесс ФТ созревания может нарушаться как на пре-, так и на постнатальном этапах онтогенеза. В частности, факторы разнообразного характера способны вызывать сбой, особенно в филогенетически более молодых дофаминергических механизмах беременного организма. Адаптация происходит на фоне нейродинамического стрессового паттерна. В этих условиях системные мембранные нарушения закономерны и предсказуемы [9]. Таким образом, состояние морфофункциональной незрелости и ФТ дизритмии становятся патогенетической основой для разнообразных органических поражений, в частности на фоне общеорганизменной мембранопатии и слабости межтканевых, в том числе и гематоэнцефалического барьеров. Так создаются предпосылки и для возникновения демиелинизирующих заболеваний нервной системы, в частности РС.

Возникающий на фоне пробоев гематоэнцефалического барьера аутоиммунный конфликт, в свою очередь, начинает поддерживать фазический фазотонный дисбаланс. Это играет положительную роль, поскольку способствует формированию склеротических бляшек в местах пробоев, но, с другой стороны, приводит к накоплению противомозговых антител, осуществляющих аутоагрессию. В результате описанных волнообразно протекающих процессов самоповреждения развивается постепенное истощение катехоламинергических механизмов, что в определенном смысле напоминает процесс патологического ускоренного старения [11]. Активность процесса самоповреждения при этом постепенно стихает, но на первый план выступает органическая неврологическая патология, способствующая функциональной декомпенсации других систем.

В общем плане нейродинамика концепции патогенеза РС может быть представлена в виде следующих положений:

1. Фактор фазотонной нейродинамической дизритмии является первичным и базисным патогенетическим механизмом.

2. Фактор органно-тканевой морфоконституциональной незрелости — облигатный компонент патогенеза.

3. Этиология и патогенез РС неспецифичны.

4. Основные механизмы патогенеза РС и других неврологических и соматических заболеваний едины.

5. Фазотонная нейродинамическая коррекция — ведущий фактор в профилактике и лечении РС.

Функциональное состояние клеточных мембран было исследовано на примере эритроцитов. Особое место было отведено изучению величины перекисного окисления липидов (ПОЛ) и хлоринного электродиффузного потенциала пробоя (ЭДП) в мембранах эритроцитов (МЭ). Эти показатели весьма важны с учетом того, что основным субстратом биологических мембран являются липиды (в частности, цитоскелет клеток представлен в основном молекулами свободного холестерина). Кроме того, исследовали содержание холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови.

Как известно, между кровью и клеточной мембраной происходит постоянный обмен метаболитами, в частности ХС, который поступает в ЭМ по градиенту концентрации путем свободной диффузии. Это может привести к изменению функционального состояния клеточных мембран, подобно тому как это происходит при атеросклерозе, где при гиперхолестеринемии в сочетании с гиперлипопротеидемией и гипертриглицеридемией на мембранах эритроцитов отмечалось падение величины ЭДП до 40%. Подобные изменения мембран объясняются избыточным включением в их структуру ХС [1, 2, 3, 8].

Нами были обследованы 94 пациента с РС в возрасте 16—45 лет. В качестве контрольной группы было обследовано 50 здоровых молодых людей в возрасте 20—30 лет. Также была обследована группа клинически здоровых лиц в возрасте 55—65 лет с признаками церебрального атеросклероза (ЦАС).

Были использованы рутинные лабораторные методы исследования показателей ХС, ТГ и ЛПНП Флетчера, Ватсона и Розенцвея. Для исследования ЭДП ЭМ использовали метод Путвиского. Сущность метода заключается в том, что при помещении эритроцитов в изоосмотическую среду раствора хлорида натрия происходит обмен иона хлора на ион водорода через мембрану, за счет этого на ней генерируется трансмембранный водородный потенциал. При достижении критической величины возможно явление электрического пробоя ЭМ, при котором возникает сильный ток ионов

калия наружу через поры [5].

Величину ПОЛ исследовали по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой. При этом взаимодействии спектрофотометрически определяли триметиновый окрашенный комплекс, имеющий максимум поглощения при 532 нм [14].

Показатели ТГ в сыворотке крови оказались достоверно выше на 37,4% при атеросклерозе, как и в группе больных РС. Доля участия ТГ в липидемкости сыворотки крови (Кт) у больных РС имела тенденцию к повышению, в то время как при атеросклерозе не выходила за пределы значений контрольной группы.

При исследовании ЛПНП было отмечено, что их концентрация в сыворотке крови увеличивалась при ЦАС и у больных РС, причем при РС — на 43,9%, в то время как у лиц с ЦАС — на 53,1% по сравнению с контролем. Доля участия ЛПНП (Кв) в липидемкости сыворотки крови оказалась у обследованных всех групп в пределах нормы, хотя отмечено значительное сужение границ этой условной величины при ЦАС и, особенно, при РС.

При изучении показателей ХС в сыворотке крови людей с ЦАС было зафиксировано повышение его концентрации при ЦАС на 38,6%. У больных РС концентрация ХС не выходила за пределы нормы или имела тенденцию к снижению. Долевой вклад ХС (Кх) в состояние липидного обмена сыворотки крови при ЦАС был также в пределах показателей КГ. При РС отмечалось снижение участия ХС в липидемкости крови на 20%, что может быть расценено как скрытая гипохолестеринемия (табл. 1).

Возрастание величины липидемкости сыворотки крови при РС на 22,4% и при ЦАС на 43,3% свидетельствует о наличии дизлипидемии, наиболее выраженной при ЦАС.

При исследовании ЭПД и ПОЛ мембран

Таблица 1

Показатели липидного обмена при рассеянном склерозе, церебральном атеросклерозе и у здоровых лиц

Показатели	Группы обследованных		
	здоровые (n = 50)	с церебральным атеросклерозом (n = 32)	с рассеянным склерозом (n = 94)
ТГ, ммоль/л	1,15±0,41	1,58±0,35	1,57±0,78
ЛПНП, г/л	4,1±1,8	6,3±1,3	5,9±2,2
ХС, ммоль/л	5,1±1,0	7,1±0,8	4,7±1,6
Л, усл. ед.	6,7±1,9	9,6±1,2	8,2±2,5
Кт (ТГ/Л)	0,11—0,23	0,11—0,21	0,20—0,23
Кв (ЛПНП/Л)	0,36—0,81	0,58—0,71	0,76—0,78
Кх (СХ/Л)	0,60—0,90	0,64—0,84	0,57—0,62

эритроцитов за норму были приняты данные контрольной группы. Величина ЭДП у больных РС была ниже, чем в контрольной группе на 22%, а у лиц с ЦАС — на 30%. Влияние величины ЭДП (Кэ) на состояние мембран эритроцитов больных РС и ЦАС уменьшилась на 7,4% по сравнению с контролем.

Поскольку величина ЭДП обратно пропорциональна состоянию проницаемости ЭМ, то полученные результаты могут расцениваться как признаки мембранной дисфункции в виде патологического увеличения проницаемости клеточных мембран. Причем при ЦАС эти показатели незначительно отличались от данных больных РС.

При исследовании величины ПОЛ на ЭМ были отмечены тенденция к повышению ПОЛ при ЦАС и достоверное его увеличение на 21,1% при РС. В то же время влияние ПОЛ (Кп) на функциональное состояние ЭМ при ЦАС увеличилось на 11,5%, а при РС — на 47,5% (табл. 2).

При исследовании концентрации малонового диальдегида инициации ПОЛ *in vitro* в

Таблица 2

Результаты исследования функционального состояния мембран эритроцитов при рассеянном склерозе, церебральном атеросклерозе и у здоровых лиц

Показатели	Группы обследованных		
	здоровые (n = 50)	с церебральным атеросклерозом (n = 32)	с рассеянным склерозом (n = 94)
Электродиффузный потенциал пробоя (мВ)	1,15±0,41	1,58±0,35	1,57±0,78
Перекисное окисление липидов (× 10 <sup>-3</sup> D)	19±2	21±2	23±2
Величина функционального состояния мембран (усл. ед.)	61,4±1,4	46,2±1,2	51,0±2,8
Кэ (ЭДП/М)	0,93—0,96	0,87—0,89	0,86—0,89
Кп (ПОЛ/М)	0,28—0,33	0,31—0,37	0,44—0,46
Кл (Л/М)	0,08—0,14	0,19—0,33	0,12—0,20

группах РС и ЦАС отмечен феномен торможения реакции перекисидации (ФТРП), причем при ЦАС выраженнее, чем при РС. Известно, что ФТРП возникает при избыточном включении тугоплавких липидов в клеточную мембрану [4, 6]. Это характерно для ЦАС, но при РС подобный факт в доступной литературе не обсуждался.

В ходе исследования были получены данные о влиянии липидоёмкости сыворотки кро-

ви на функциональное состояние ЭМ. Оказалось, что при ЦАС они превышают показатели контроля на 90,9%, а при РС — на 45,5%, что не противоречит сведениям об имеющей место дизлипидемии с насыщением ХС клеточных мембран при ЦАС. В то же время полученные данные представляют интерес с позиции существующей при РС скрытой дизлипидемии и мембранной дисфункции, где ЭМ может рассматриваться как депо свободного ХС.

Результаты проведенных исследований дают основание полагать, что у больных РС имеются нарушения липидного обмена. Дизлипидемия носит характер гипер-β-липопротеидемии, относительной гипертриглицерид- и гипохолестеринемии, выраженность которых нарастает с возрастом пациента, длительностью и тяжестью течения заболевания.

Патологические изменения мембран эритроцитов патогномичны для РС. Эти изменения взаимосвязаны с нарушением липидного метаболизма и прогрессируют с возрастом пациента и длительностью течения заболевания.

При РС нарушение липидного метаболизма, в частности состояние относительной гипохолестеринемии сопровождается избыточным включением свободного ХС в клеточную мембрану, что приводит к структурно-функциональным нарушениям.

Мембранные изменения нарушения эритроцитов при РС сходны с возрастными характеристиками мембран эритроцитов, отмечаемыми обычно в более старшем возрасте [6]. Данные признаки указывают на патологическое ускорение старения организма. Есть основание полагать, что нейродинамика патологии ускоренного старения и патогенеза РС весьма сходна [10, 11].

Полученные данные раскрывают новые аспекты патогенеза РС и позволяют подойти к решению проблемы с принципиально новых системных позиций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ало А.Д. //Клин. мед. — 1990. — № 9. — С. 3—6.
2. Арчаков А.И., Бородин Е.А. Биомембраны. — Рига, 1981.
3. Беркинблит М.Б., Божкова В.П., Бойцова Л.Ю. Высокотонизируемые мембраны. — М., 1981.
4. Владимиров Ю.А. //Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 1989. — № 4. — С. 7—9.
5. Власов Я.В. Нарушения липидного обмена и функции мембран эритроцитов при рассеянном склерозе: Дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 1996.
6. Зарубина Е.Г. Гемореологические и эритроцитарные дисфункции у больных в острейшем периоде инфаркта миокарда: Дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 1986.
7. Кимов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеины и атеросклероз. — СПб., 1995.
8. Лолухин Ю.М., Арчаков А.М., Владимиров Ю.А. и др. Холестериноз. — М., 1983.

9. Месерсон Ф.З. Концепция долговременной адаптации

/Адаптационная медицина. — М., 1993. — 138 С.

10. Предтеченская А.В., Иерусалимский А.П. //Журн. невропатол. и психиатр. — 1991. — № 10. — С. 14—16.

11. Скупченко В.В. Фазотонная нейродинамика старения. /Ускоренное старение, связь с возрастной патологией. — Тез. докл. научн. конференц. — Киев, 1992. — С. 155.

12. Скупченко В.В., Посвалюк Н.Э. Нейродинамическая концепция патогенеза рассеянного склероза. /Сборник тезисов и докладов II Дальневосточной конференции невропатологов и нейрохирургов. — Хабаровск, 1991. — С. 156—167.

13. Скупченко В.В., Миллюдин Е.С. Фазотонный гомеостаз и врачевание. — Самара, 1994.

14. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. //Лаб. дело. — 1981. — № 4. — С. 209—211.

15. Camenga D.L., Jonson K.P., Alter M. et al. //Arch. Neurol. — 1986. — Vol. 43. — P. 1239—1246.

Поступила 09.04.97.



УДК 616.831 — 005 — 07

*М.Ф. Исмагилов, Н.С. Шаповал, А.Н. Галиуллин*

## КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ Г. УЛЬЯНОВСКА

*Казанский государственный медицинский университет,  
Главное бюро медико-социальной экспертизы, г. Ульяновск*

**Р е з ю м е.** Методом анкетирования изучено влияние клинико-биологических факторов на формирование цереброваскулярных заболеваний среди населения г. Ульяновска. Наиболее часто эти заболевания развивались у людей старше 40 лет (77,2 %). Мужчины заболевали в 1,5 раза чаще, чем женщины. Самыми распространенными этиологическими факторами развития цереброваскулярных заболеваний были гипертоническая болезнь и церебральный атеросклероз в сочетании с гипертонической болезнью (29,5% и 26,2 % соответственно). Полученные результаты следует учитывать при планировании и организации системы лечения и профилактики указанных заболеваний.

*М.Ф. Исмагилов, Н.С. Шаповал, Э.Н. Галиуллин*

### УЛЬЯНОВСК ШӘБӘРЕ ХАЛКЫНЫҢ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР АБЫРУЛАРЫ ХАЛӘТЕНӘ КЛИНИКО-БИОЛОГИК БӘЯЛӘМӘ

Ульяновск шәбәре халкында цереброваскуляр авырулар (ЦВА) формалашуга клиничко-биологик факторлар йогынтысы анкета ысулы белән өйрәнелде. ЦВА 40 яшьтән өлкәнрәк арасында ешрак таралуы (77,2%), ирләрнен хатын-кызлардан 1,5 ешрак авыруы күзәтелде. ЦВА башлануының иң таралган сәбәбе булып гипертония авыруы һәм церебраль атеросклерозның гипертоник авыру белән кушылмасы тора (29,5% һәм 26,2%). Алынган нәтижеләрне ЦВАНы дөвалату системасын оештыру һәм профилактикалауны планлаштырганда исәпкә алырга кирәк.

*M.F. Ismagilov, N.S. Shapoval, A.N. Galiullin*

### CLINICAL AND BIOLOGICAL EVALUATION OF CEREBROVASCULAR DISEASES OF POPULATION IN ULIJANOVSK

By method of questionnaire influence of clinical and biological factors on cerebrovascular diseases formation among population of Ulijanovsk has been studied. More frequently cerebrovascular diseases developed in people, aged over 40 years old (77,2%). Males fell ill in 1,5 times more often than females. The most common etiologic factors of cerebrovascular diseases development were hypertonic disease and cerebral atherosclerosis, combined with hypertonic disease (29,5% and 26,2% respectively). The obtained results should be taken into account when planning and organizing treatment and prophylaxis system of CVD.

**П**роблема цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) — одна из самых важных как в российской неврологии, так и у неврологов всего мира. В последние годы частота этих заболеваний возросла не только среди лиц пожилого возраста, но и среди более молодого контингента. Ежегодный показатель ЦВЗ составил в Европейской части России 2,5 на 1000 населения [24]. Сосудистые заболевания головного мозга, по данным Ю.Я. Варакина [4], в последние десятилетия вышли на второе место в России среди причин смертности (после кардиоваскулярных заболеваний), опередив онкологическую патологию. Лечение и реабилитация таких больных требует продолжительного времени и дорогостоящих средств, являясь таким образом медико-социальной проблемой. Первичная профилактика сосудистых заболеваний головного мозга предполагает обнаружение факторов риска, проведение оздоровительных мероприятий и диспансеризацию практически здоровых лиц с факторами риска.

Эпидемиологические исследования ЦВЗ в нашей стране были начаты по инициативе НИИ неврологии АМН СССР в конце 60-х годов. По единой программе изучена распространенность ЦВЗ в ряде городов России и СНГ — Вильнюсе, Коломне, Москве, Семипалатинске, Якутске, Ленинграде, Новосибирске и др. [1—3, 5, 6, 10, 15—23]. Выявлена различная распространенность факторов риска ЦВЗ в разных по климатическим особенностям регионах России и странах СНГ [7—9, 11—14].

Основной целью настоящего исследования являлось изучение влияния клинико-биологических факторов на формирование цереброваскулярной патологии среди населения г. Ульяновска.