

УДК 616.831-005.1-074

DOI 10.17816/pmj34622-28

АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.В. Шестаков, С.И. Селезнева, Д.Ю. Соснин*

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

ANTIOXIDANT STATUS OF PATIENTS WITH ATHEROTHROMBOTIC VARIANT OF ISCHEMIC STROKE

V.V. Shestakov, S.I. Selezneva, D.Yu. Sosnin*

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить зависимость антиоксидантного статуса (АОС) от возраста, пола, локализации и размеров очага повреждения у больных в острейшем периоде развития атеротромботического варианта ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 74 пациента (основная группа) в острейшем периоде атеротромботического варианта ишемического инсульта. Группу сравнения, сопоставимую по возрасту и полу, составили 15 здоровых лиц. Общий антиоксидантный статус (ОАС) сыворотки крови исследовали с использованием наборов реактивов компании «Вектор – Бест» В-7501 (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты. Значение АОС в группе сравнения составило $1,69 \pm 0,17$ ммоль/л (медиана 1,72; интерквартильный размах 1,53 – 1,83 ммоль/л), что соответствовало интервалу нормы, указанному в инструкции к набору реактивов (1,3–1,8 ммоль/л). Результаты ОАС не различались у мужчин и женщин (критерий $U = 26,0$; $p = 0,816$). У пациентов основной группы АОС был снижен ($p = 0,000034$). Величина АОС составила $1,14 \pm 0,4$ ммоль/л (медиана 1,12 ммоль/л, интерквартильный размах 0,81 – 1,45 ммоль/л). Пол, возраст и локализация очага инсульта достоверно не влияли на степень снижения АОС. Установлена умеренная обратная корреляция между размерами очага и снижением значения АОС. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $-0,79$ ($p < 0,001$).

Выводы. Снижение ОАС в острейшем периоде развития атеротромботического инсульта не зависит от пола, возраста, локализации ишемического очага, но зависит от размеров очага, подвергшегося ишемизации.

Ключевые слова. Ишемический инсульт, свободные радикалы, антиоксиданты.

Aim. To study the dependence of antioxidant status (AOS) on the age, sex, localization and size of the damage focus in patients during the most acute period of the development of atherothrombotic variant of ischemic stroke.

Materials and methods. Seventy four patients (main group) in the most acute period of atherothrombotic variant of ischemic stroke were examined. The group of comparison, comparable by age and sex, included

© Шестаков В.В., Селезнева С.И., Соснин Д.Ю., 2017

тел. +7 (342) 233-20-37

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Шестаков В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейро-реабилитологии ФДПО; Селезнева С.И. – аспирант кафедры неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО; Соснин Д.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО].

15 healthy persons. The total blood serum antioxidant status was investigated using an assay kit of "Vector-Best" Company B-7501 ("Vector-Best", Russia).

Results. AOS value in the comparison group was $1,69 \pm 0,17$ mmol/l (median 1,72; interquartile range 1,53–1,83 mmol/l) that corresponded to the standard interval, indicated in the assay kit guidelines (1,3–1,8 mmol/l). OAS did not differ in men and women (criterion $U=26,0$; $p=0,816$). In patients of the main group, AOS was reduced ($p=0,000034$); AOS value was $1,14 \pm 0,4$ mmol/l (median 1,12 mmol/l, interquartile range 0,81–1,45 mmol/l). Age, sex and localization of stroke focus did not reliably influence the degree of AOS fall. Moderate reverse correlation between the focal sizes and decreased AOS value was established. Spearman's rank correlation coefficient was $-0,79$ ($p < 0,001$).

Conclusions. Decrease in AOS during the most acute period of developing atherothrombotic stroke does not depend on sex, age, ischemic focus localization, but it depends on sizes of the focus, subjected to ischemization.

Key words. Ischemic stroke, free radicals, antioxidants.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач современной медицины является детальное изучение патохимических и патофизиологических механизмов возникновения и развития инсульта [4, 6, 11]. Это необходимо для разработки новых, более эффективных методик оказания помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), особенно в острейшем периоде заболевания [3, 13].

Одним из механизмов повреждения ткани головного мозга при развитии ишемического инсульта является интенсификация процессов свободнорадикального окисления [6, 7]. Однако в литературе приведены немногочисленные данные об интегративной оценке состояния антиоксидантной системы. Это обусловлено отсутствием доступных методик интегральной оценки состояния антиоксидантного статуса. В последние годы появились доступные тест-системы, которые, используя фотометрический анализ, позволяют выполнить интегральную оценку антиоксидантного статуса (АОС). Ранее нами было продемонстрировано угнетение АОС в острейшем периоде при развитии различных патогенетических вариантов ишемического инсульта [1, 2].

Цель исследования – изучить зависимость антиоксидантного статуса (АОС) от возраста, пола, локализации и размеров оча-

га повреждения у больных в острейшем периоде развития атеротромботического варианта ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одномоментное обсервационное исследование типа «случай–контроль» выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследовании участвовали 89 человек (43 мужчины и 46 женщин), разделенных на две группы. Основную группу составили 74 пациента, госпитализированные в неврологическое отделение ГКБ № 4 (г. Перми) в острейшем периоде атеротромботического варианта ишемического инсульта. Средний возраст обследованных составил $65,2 \pm 12,6$ г. и колебался от 28 до 94 лет. Группу сравнения составили 15 лиц, сопоставимые по полу и возрасту, без признаков цереброваскулярных заболеваний. Характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Характеристика пациентов в зависимости от пола, возраста и локализации очага инсульта

Показатель	Атеротромботический инсульт ($n = 74$)		Контрольная группа ($n = 15$)	
Возраст, лет	$65,16 \pm 12,55$ 65,5; 60 – 74 28 – 94		$63,5 \pm 11,2$ 63; 53–71 45–82	
Пол	Мужчины ($n = 36$)	Женщины ($n = 38$)	Мужчины ($n = 7$)	Женщины ($n = 8$)
Возраст, лет	$62,42 \pm 10,31$ 63,5; 56–71 38–79	$67,76 \pm 13,99$ 68; 63–78 28–94	$62,3 \pm 13,2$ 63; 47–71 45–82	$64,5 \pm 9,9$ 64,5; 56–73 51–78
ЛСМА	20 (55,6%)	11 (29%)	–	–
ПСМА	13 (36,1%)	23 (60,5%)	–	–
ВББ	3 (8,3%)	4 (10,5%)	–	–

Примечание: в числителе – среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего арифметического ($M \pm SD$), в знаменателе – медиана; интерквартильный диапазон (Me ; 25–75%-й квантиль). Под дробью минимальное и максимальное значение; ЛСМА – левая срединная мозговая артерия; ПСМА – правая срединная мозговая артерия; ВББ – вертебробазилярный бассейн.

Кровь забирали утром, до начала проведения медикаментозной терапии. Сыворотку крови отделяли центрифугированием при 3000 об./мин и хранили до исследования при температуре – 20 °С. Общий антиоксидантный статус (ОАС) сыворотки крови исследовали с использованием набора реактивов для научных исследований В-7501 компании ЗАО «Вектор – Бест» (Россия). Измерения выполняли на полуавтоматическом фотометре Clima MC-15 (RAL, Испания).

Локализацию и размеры очага поражения определяли по результатам магниторезонансной томографии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25–75-й процентиль), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Характер распре-

ления полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения двух независимых выборок использовали U -критерий Манна–Уитни, а для трех независимых групп H -критерий Краскелла–Уоллиса. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принималась величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суммарный АОС у обследованных контрольной группы составил $1,69 \pm 0,18$ ммоль/л (медиана 1,72; интерквартильный размах 1,53–1,83 ммоль/л), что соответствовало интервалу нормы, указанному в инструкции к набору реактивов (1,3–1,8 ммоль/л). Результаты ОАС не различались между мужчинами и женщинами (критерий $U = 26,0$; $p = 0,816$) (рис. 1).

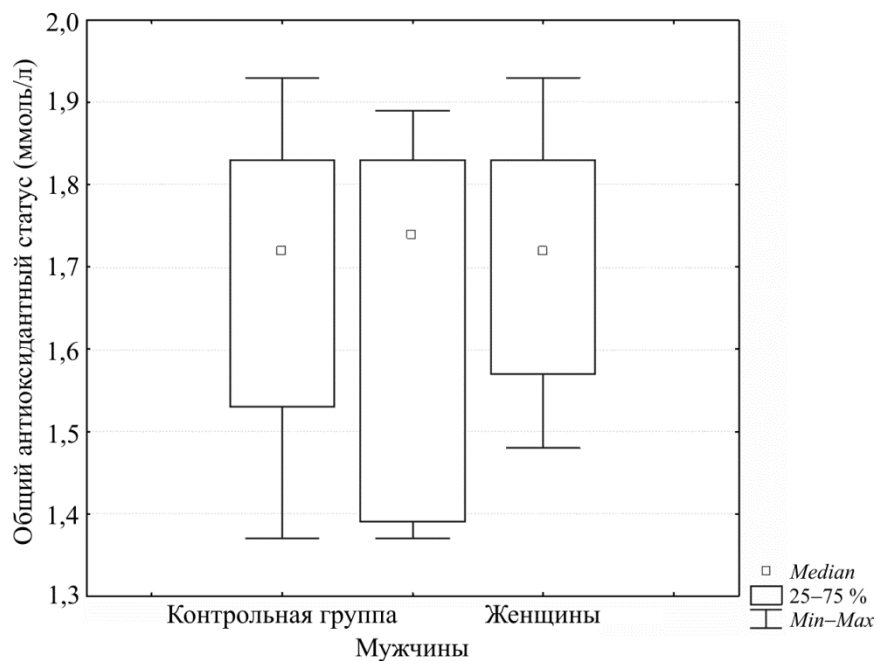


Рис. 1. Общий антиоксидантный статус (ммоль/л) всех обследованных контрольной группы, а также отдельно для мужчин и женщин контрольной группы

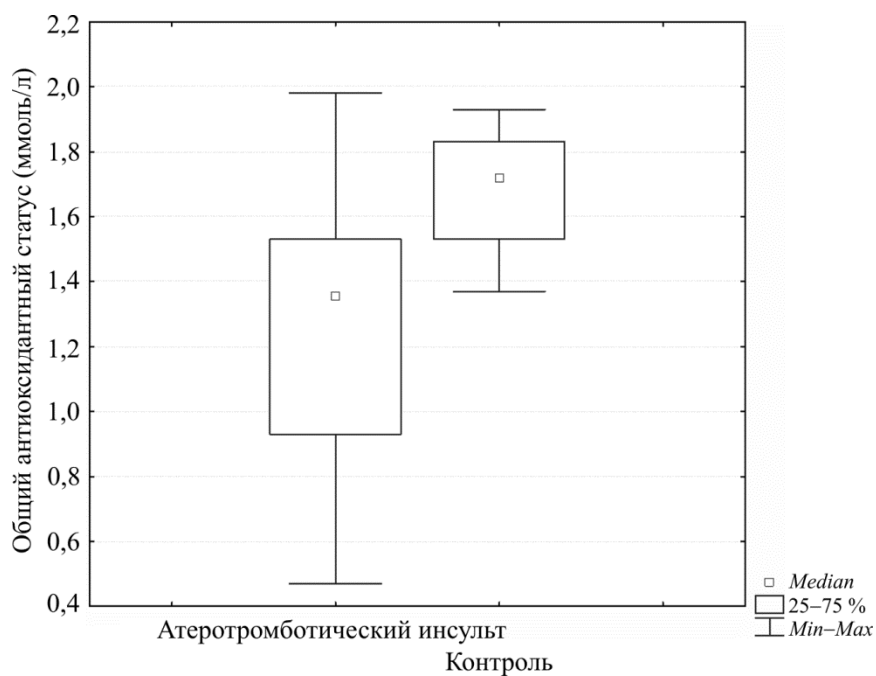


Рис. 2. Значение общего антиоксидантного статуса (ммоль/л) пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта в сравнении с контрольной группой

Возраст мужчин и женщин в контрольной группе не различался (критерий $U = 25,0$; $p = 0,778$). При оценке корреляции между возрастом и величиной ОАС сыворотки крови не выявлено заметной корреляционной связи ($R = -0,424$).

У пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ установлено достоверное снижение АОС ($p = 0,000034$) (рис. 2). Величина АОС составила $1,14 \pm 0,4$ ммоль/л (медиана 1,12 ммоль/л, интерквартильный размах 0,81–1,45 ммоль/л). При этом интерквартильный размах и разброс между максимальным и минимальным значением полученных результатов в группе пациентов с ОНМК были значительно выше, чем в группе сравнения (рис. 2). Коэффициент вариации ОАС в основной группе составил 35,09 %, в контрольной – 10,06 %. Данные различия могут быть обусловлены ак-

тивацией процессов свободнорадикального окисления, сопровождающей инсульт, с одной стороны, а с другой – интенсивной медикаментозной терапией, которая часто начинается еще на догоспитальном этапе оказания специализированной медицинской помощи.

У пациентов основной группе не обнаружено достоверных различий АОС по половой принадлежности ($p = 0,725229$), а также в зависимости от локализации очага инсульта ($p = 0,256$) (табл. 2).

Единственным фактором, влияющим на величину АОС, являлись размеры очага поражения. При корреляционном анализе установлена умеренная обратная корреляция между размерами очага и значением АОС. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $-0,79$ ($p < 0,001$).

Таблица 2

Антиоксидантный статус сыворотки крови (АОС) у пациентов с атеротромботическим типом ишемического инсульта в зависимости от бассейна поврежденной артерии и пола

Показатель	Атеротромботический инсульт ($n = 74$)			Группа сравнения ($n = 15$)
	Все обследованные ($n = 74$)	Мужчины ($n = 36$)	Женщины ($n = 38$)	
АОС	$1,14 \pm 0,4$ 1,12; 0,81–1,45 0,24 – 2,35	$1,16 \pm 0,42$ 1,12; 0,78–1,52 0,47 – 1,98	$1,13 \pm 0,39$ 1,11; 0,93–1,38 0,24 – 2,35 * $p = 0,725229$	$1,69 \pm 0,17$ 1,72; 1,53–1,83 1,3–1,8
АОС у пациентов с нарушениями в бассейне ЛСМА	$1,13 \pm 0,41$ 1,1; 0,74–1,52 0,47–1,98 ** $p = 0,256$	$1,12 \pm 0,44$ 1,06; 0,74–1,52 0,47–1,98	$1,15 \pm 0,38$ 1,14; 0,81–1,52 0,66–1,67 * $p = 0,788422$	–
АОС у пациентов с нарушениями в бассейне ПСМА	$1,17 \pm 0,42$ 1,12; 0,93–1,44 0,24–2,35	$1,28 \pm 0,4$ 1,4; 1,04–1,58 0,61–1,96	$1,11 \pm 0,43$ 1,05; 0,93–1,38 0,24–2,35 * $p = 0,171692$	–
АОС у пациентов с нарушениями в бассейне ВББ	$1,07 \pm 0,22$ 1,12; 0,78–1,22 0,77–1,32	$0,92 \pm 0,25$ 0,78; 0,77–1,21 0,77–1,21	$1,19 \pm 0,1$ 1,17; 1,11–1,27 1,1–1,32 * $p = 0,1573$	–

Примечание: в числителе – среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего арифметического ($M \pm SD$), в знаменателе – медиана; интерквартильный диапазон (Me ; 25–75 % квантиль). Под дробью минимальное и максимальное значение ЛСМА – левая срединная мозговая артерия; ПСМА – правая срединная мозговая артерия; ВББ – вертебробазилярный бассейн; * – различие между мужчинами и женщинами по критерию Манна–Уитни; ** – различие между локализацией очагов ишемии по критерию Краскелла–Уоллиса.

Интенсификация процессов активации свободнорадикального окисления при развитии ОНМК подтверждена многочисленными работами [1, 6, 7]. Вопросам интегральной оценки состояния антиоксидантной системы посвящено значительно меньшее число работ [10]. Чаще в публикациях оценивается уровень индивидуальных компонентов антиоксидантной системы, таких как витамины С и Е, мочевая кислота, антиоксидантные ферменты и другие [5, 8, 9, 12, 14]. Однако содержание индивидуальных компонентов антиоксидантной системы очень вариабельно и зависит от множества метаболических реакций и функций различных органов и систем. Например, увеличение активности антиоксидантных ферментов в сыворотке крови может свидетельствовать не столько об увеличении антиоксидантной активности, сколько являться следствием цитолиза клеток.

Установленное нами снижение общего ОАС крови подтверждает многочисленные данные о снижении антиоксидантной защиты и развитии дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантной системами у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (или ишемическим инсультом). Данный факт патогенетически обуславливает эффективность антиоксидантной терапии, восполняющей дефицит антиоксидантов и нормализующей антиоксидантный статус.

ВЫВОДЫ

Таким образом, установленное снижение ОАС в острейшем периоде развития атеротромботического варианта ишемического инсульта не зависит от пола, возраста или локализации ишемического очага. Единст-

венным из изученных нами факторов, влияющих на степень снижения ОАС, является размер очага повреждения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А., Кравцов Ю.И., Соснин Д.Ю. Окислительная модификация белков в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии 2014; 114(8-2): 32-33.
2. Кравцов Ю.И., Кравцова Е.Ю., Селезнева С.И., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у больных с патогенетическими подтипами ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии 2014; 117(8-2): 37-42.
3. Кулеиш А.А. Шестаков В.В., Сыромятникова Л.И., Кравцова Е.Ю., Боков К.Н., Дементьева О.В., Селезнева С.И. Характеристика ишемического инсульта по данным госпитального регистра: место нейрорепаративной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115(7): 56-60.
4. Румянцева С.А., Силина Е.В., Чичановская Л.В., Назаров М.В., Цукурова Л.А., Коваленко А.Л., Кабаева Е.Н., Ступин В.А. Эффективность антиоксидантной энергокоррекции при инфаркте головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2014; 114 (10-1): 49-55.
5. Chiquete E., Ruiz-Sandoval J.L., Murillo-Bonilla L.M., Arauz A., Orozco-Valera D.R., Ochoa-Guzmán A., Villarreal-Careaga J., León-Jiménez C., Barinagarrementeria F., Ramos-Moreno A., Cantú-Brito C. Serum Uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER Study. Cerebrovasc Dis 2013; 35: 168-174.
6. George P.M., Steinberg G.K. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke patho-

physiology and its impact on clinical treatments. *Neuron* 2015; 87 (2): 297–309.

7. *Içme F., Erel O., Avci A., Satar S., Gülen M., Acehan S.* The relation between oxidative stress parameters, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke. *Turkish journal of medical sciences*. 2015; 45 (4): 947–953.

8. *Khanna S., Heigel M., Weist J., Gnyawali S., Teplitsky S., Roy S., Sen CK., Rink C.* Excessive α -tocopherol exacerbates microglial activation and brain injury caused by acute ischemic stroke. *FASEB journal*. 2015; 29(3): 828–836.

9. *Lee J.C., Won M.H.* Neuroprotection of antioxidant enzymes against transient global cerebral ischemia in gerbils. *Anatomy & cell biology*. 2014; 47(3): 149–156.

10. *Leionen J.S., Ahonen J.P., Lönnrot K., Jehkonen M., Dastidar P., Molnar G., Albo H.* Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke*. 2000; 31(1): 33–39.

11. *Miao Y., Liao J.K.* Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke. *Expert review of neurotherapeutics* 2014; 14(2): 173–185.

12. *Mohsin M., Das S.N., Haque M.F., Shikha S.S., Bhuiyan A.S., Saba P.L., Das B.R., Chowdbury M., Jahan M.K., Rahman M.M.* Serum uric acid level among acute stroke patients. *Myensingh medical journal* 2016; 25(2): 215–220.

13. *Reis Cesar, Akyol Onat, Ho Wing Mann, Araujo Camila Huang, Lei, Applegate Richard, Zhang John H.* Phase I and Phase II Therapies for acute ischemic stroke: an update on currently studied drugs in clinical research. *Biomed Res Int*. 2017; available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329656/pdf/BMRI2017-4863079.pdf>

14. *Spector R.* Dehydroascorbic acid for the treatment of acute ischemic stroke. *Medical Hypotheses* 2016; 89: 32–36.

Материал поступил в редакцию 27.09.2017