

## К ВОПРОСУ О ПАТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ СИСТЕМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

М. Г. Узбеков<sup>1</sup>, В.В.Алферова<sup>2</sup>, А.Б. Гехт<sup>2</sup>, Э. Ю.Мисионжник<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский НИИ психиатрии Минздрава России

<sup>2</sup>Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета  
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Целью исследования явилось определение патохимических изменений и компенсаторных метаболических реакций, обусловленных усилением процессов катаболизма в остром периоде ишемического инсульта. В плазме крови определены показатели концентрации малонового диальдегида (МДА), молекул средней массы (МСМ) и активности семикарбазид чувствительной аминоксидазы (САО) у 30 пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ср. возраст  $69 \pm 8$  лет, 20 женщин, 10 мужчин) и 17 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту. Оценка неврологического дефицита и функционального восстановления пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) проводилась по шкалам NIHSS и Bartel Index. У пациентов с ИИ на 5-7 сутки заболевания было выявлено повышение уровня МСМ в 100% случаев ( $P < 0,0000$ ), увеличение концентрации МДА в 61% случаев ( $P < 0,01$ ), что было расценено как проявление эндогенной интоксикации (ЭИ). Повышение уровня МДА в плазме крови было сопряжено с тяжестью неврологического дефицита на 7 сутки ИИ: МДА/ NIHSS  $r_s = +0,60$ ,  $P < 0,05$ . В отличие от нормы, формирование ЭИ в остром периоде ИИ приводило к появлению новых метаболических путей, связанных с изменением ферментативной биотрансформации ксенобиотиков: САО/ МДА  $r_s = +0,55$ ,  $P < 0,022$ . Отсутствие клинико-биохимических корреляций активности САО с тяжестью течения заболевания и прогнозом восстановления неврологических функций на 30 сутки ИИ позволяет рассматривать сопряженное изменение САО/МДА в рамках компенсаторной реакции направленной на поддержание гомеостаза.

**Ключевые слова:** острый период ишемического инсульта, уровень молекул средней массы (МСМ), малонового диальдегида (МДА) и активность семикарбазид чувствительной аминоксидазы (САО)

В остром периоде ишемического инсульта патологическое усиление катаболических процессов связано с активацией свободно радикальных реакций и процессов перекисного окисления белков и липидов [3,4,13,19]. Накопление в тканях и жидкостях организма различных соединений и метаболитов в избыточных концентрациях или формах, не свойственных нормальному обмену веществ, приводит к универсальному патофизиологическому феномену, который называется *эндогенной интоксикацией* (ЭИ) [11,12,20]. Эндогенная интоксикация, вызывая дисбаланс многочисленных биохимических и нейрофизиологических процессов, может влиять на

тяжесть течения заболевания. Рядом клинических исследований установлено влияние ЭИ на качество жизни больных и восстановление нарушенных функций при сердечно-сосудистой и церебро-васкулярной патологии, а также при некоторых психических заболеваниях [5,8,9,15,16,20]. Несмотря на практическую значимость этого направления исследований, в литературе имеются лишь отдельные публикации, посвященные проблеме ЭИ при церебро-васкулярной патологии, включая ишемический инсульт. Клиническая реализация ЭИ определяется с одной стороны скоростью образования эндотоксинов, а с другой стороны активностью систем биотрансформации ксенобиотиков. К эндогенным токсинам относят большую группу химических веществ, включающую токсины липидов и многочисленные недоокисленные продукты обмена (кинины, катехоламины, альдегиды, биогенные амины и другие вещества). Молекулярная масса эндогенных патогенов колеблется в широких пределах, при этом большая часть токсинов принадлежит к МСМ [5,8,11,15,20]. Ферментативная биотрансформация эндотоксинов связана с реакциями окисления при помощи плазматической САО [17,18]. Определение клинической значимости серологических маркеров неспецифической эндогенной интоксикации, таких как уровень МСМ и МДА, а также активности фермента биотрансформации эндотоксинов - плазматической САО в остром периоде ишемического инсульта необходимо для выбора адекватной тактики лечения и оценки реабилитационного потенциала больного.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось определение патохимических изменений и компенсаторных метаболических реакций, обусловленных усилением процессов катаболизма в остром периоде ишемического инсульта.

### **Материалы и методы**

Клиническое обследование больных проведено на кафедре неврологии и нейрохирургии РГМУ (зав. кафедрой - академик РАМН, профессор Е.И. Гусев), на базе неврологических отделений ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (г. Москва)

Обследовано 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин, средний возраст 69±8 лет), с первым в анамнезе «завершенным» ишемическим инсультом (ИИ) в каротидной системе.

При поступлении стационар (1-3 сутки ИИ) у пациентов не отмечалось нарушения витальных функций. Диагноз ишемического инсульта был поставлен на основании анамнестических сведений, результатов клинического осмотра и данных методов нейровизуализации (МРТ или КТ головного мозга). Ведущими этиологическими факторами заболевания послужили артериальная гипертензия в сочетании с атеросклерозом. Длительность артериальной гипертензии варьировала от 4 до 27 лет. У 24 % пациентов был определен атеротромбоэмболический патогенетический вариант инсульта, у 40% пациентов – кардиоэмболический вариант. В 36% случаях этиология ИИ оставалась неизвестной. В большинстве случаев (80% больных), по данным нейровизуализации, были диагностированы малые и средние инфаркты в зоне васкуляризации средней мозговой артерии.

Критериями исключения пациентов из исследования послужили:

1. Геморрагический инсульт или геморрагическая трансформация инфаркта мозга. (по данным КТИ)
2. Лакунарные синдромы в клинической картине заболевания.
3. Очаговая патология ЦНС в анамнезе,

#### 4. Эпизоды повторных ОНМК в анамнезе.

Клинико-неврологическая оценка состояния больных ИИ основывалась на результатах стандартного исследования неврологического и соматического статуса пациентов, а также тестировании по ряду международных шкал. Клинический осмотр и тестирование по оценочным шкалам проводились в один и тот же день. Тяжесть неврологического дефицита определялась по шкале Национального института неврологических заболеваний и инсульта США- NIHSS (The National Institutes of Health Stroke, T. Brott., 1992). Объективная оценка динамики неврологического дефицита пациентов основывалась на изменении суммарного балла по шкале инсульта NIHSS ( $> 2$  баллов) за семь дней (1-7-14-21 сутки ИИ). У пациентов и здоровых испытуемых было получено информированное согласие на проведение обследования. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской Декларацией для экспериментов, включающих людей.

Биохимические исследования выполнены в лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии Росздрава. Биохимические параметры определяли однократно, у пациентов с ИИ на 5-7 сутки заболевания. Для биохимического исследования был применен комплекс методов, который был разработан в лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии [11, 12, 20]. Активность семикарбазид-чувствительной аминоксидазы (CAO) сыворотки крови определяли по описанным в литературе методам [1]. Уровень средних молекул (СМ) в плазме крови определяли по методу В.В. Николайчек и др. [7], концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли с использованием тиобарбитуровой кислоты по методу Е.Н. Коробейниковой [6].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA for Windows, Версия 6. В связи с малым объемом выборок проверка данных на нормальность распределения проводилась с использованием W-теста Шапиро-Уилки (Shapiro-Wilk W test). При отсутствии нормального распределения переменных для отличия независимых выборок применялся U – критерий Манна- Уитни (Mann-Whitney U Test), для оценки связи признаков использовались ранговые коэффициенты корреляции Спирмена (Spearman Rank Order Correlations  $r_s$ ). Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

При клиническом исследовании в 70% случаев (21 пациент) был определен инсульт средней степени тяжести. Клиническая картина заболевания в этих случаях была представлена синдромом «частичного поражения» в бассейне СМА, который заключался в умеренном диссоциированном гемипарезе, гемигипестезии, нарушении речи различной степени выраженности. (NIHSS 7 сутки  $12 \pm 2$ , 26 баллов). Тяжелый инсульт был выявлен в 30% случаев (9 пациентов). В неврологическом статусе отмечалась выраженная очаговая симптоматика (NIHSS  $\geq 14$  баллов), представленная двигательными, сенсорными и речевыми нарушениями. Летальных исходов заболевания в исследуемой группе пациентов не было. Все пациентов с ИИ получали гипотензивную терапию (с учетом степени и стадии гипертонической болезни), антиагрегантную терапию, а также препараты с комплексным метаболическим и вазоактивным действием.

Выраженное повышение концентрации молекул средней массы на 5-7 сутки в плазме крови пациентов с ИИ было выявлено в 100% случаев по сравнению с

группой контроля при максимальном уровне достоверности (Mann-Whitney  $U$  test,  $P < 0,0000$ ). Так как распределение биохимических показателей в обеих группах было отлично от нормального (Shapiro-Wilk  $W$  test,  $p < 0,001$ ) в Таблице представлены непараметрические характеристики переменной МСМ. Известно, что повышение уровня МСМ является универсальным маркером метаболической интоксикации, так как большая часть эндогенных токсинов относится к МСМ [2,5,8-11]. По данным клинических исследований, увеличение МСМ в плазме крови при различной соматической патологии, а также при ряде заболеваний ЦНС является неблагоприятным прогностическим признаком [5,8,9]. Корреляцию увеличения МСМ и неблагоприятного исхода заболевания связывают с выраженным цито- и нейротоксическим действием МСМ [9]. В частности, Пирадовым М.А., с соавт. (1990) было показано, что увеличение уровня МСМ в сыворотке крови больных в остром периоде ИИ неблагоприятно для восстановления неврологических функций. Однако в настоящем исследовании не было получено значимой корреляции между увеличением уровня МСМ на 5-7 сутки и степенью регресса очагового неврологического дефицита пациентов с ИИ в течение острого периода заболевания (1-21 сутки), а также со степенью восстановления неврологических функций к 30 суткам ИИ. Отсутствие взаимосвязи увеличения концентрации МСМ и показателей тяжести течения заболевания могло быть обусловлено компенсаторной активностью систем биотрансформации эндотоксинов [14]. Один из метаболических механизмов ферментативной трансформации ксенобиотиков связан с усилением активности плазматической САО [17,18]. Неожиданным результатом оказалось участие САО в одном из метаболических путей образования МСМ в норме, что подтверждалось сильной положительной достоверной корреляционной связью, характерной для группы контроля: МСМ/ САО  $r_s = + 0,64$ ,  $P < 0,005$ . У пациентов с ИИ корреляция этих показателей исчезала: МСМ/ САО  $r_s = - 0,19$ ,  $P < 0,4$ . Физиологическая роль МСМ мало изучена. Показано, что ряд продуктов МСМ, выступая в роли клеточных регуляторов, могут модулировать процессы ПОЛ, поддерживая перекисное окисление белков и липидов на определенном уровне [2,10]. В условиях патологии, в частности при ИИ, выявлена патогенетическая связь определенных классов МСМ и параллельно протекающих процессов ПОЛ [15]. Доказано, что активация каскадных механизмов оксидантного стресса, включая ПОЛ, приводит к прямому цитотоксическому действию, инициирует процессы патологического апоптоза и усиливает глутаматный эксайтотоксический молекулярный каскад, который усиливает деструктивные изменения нейрональной ткани мозга в остром периоде ИИ [3,4,13,19]. Связь активации процессов ПОЛ и увеличения уровня МСМ в остром периоде ИИ не была подтверждена результатами настоящего исследования. При этом патологическое повышение конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) в группе пациентов с ИИ было выявлено в 61% случаев. При сравнительном анализе уровень МДА был достоверно выше в группе пациентов с ИИ по сравнению с контрольной группой (Mann-Whitney  $U$  test,  $P < 0,01$ ). Непараметрические характеристики переменной МДА представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Характеристика показателей концентрации молекул средней массы (МСМ), малонового диальдегида (МДА) и активности семикарбазид-чувствительной аминоксидазы (САО) у пациентов (n=30) в остром периоде ИИ на 5-7 сутки заболевания**

Показатели	Медиана	Std. Dev.	Миним. значение	Максим. значение	Процентиль 10%	Процентиль 90%	P
МСМ г./л.	0.9	0.89	0.58	4.5	0.6	30.1	**
МДА нмоль/мл.	4.5	0.09	2.1	6.4	7.96	10.2	*
САО нмоль/мг. мин.	10.0	4.62	3.30	20.0	5.0	16.67	P<0.08

\*P<0.01; \*\*P<0.0000-уровни статистической значимости различий от показателей контрольной группы (Mann-Whitney U Test).

В отличие от МСМ, повышение МДА в остром периоде ИИ имело клиническую значимость, что подтверждалось наличием положительной корреляционной связи с показателем неврологического дефицита (суммарный балл NIHSS на 7 сутки): МДА/ NIHSS на 7 сутки:  $r_s = +0,60$ ,  $P<0.05$ . Сопряженность повышения уровня МДА и медленного регресса неврологического дефицита, было, вероятно, обусловлено влиянием эндотоксинов на процессы нейропластичности в течение первой недели заболевания и формирования «клинического уровня» эндогенной интоксикации. При дальнейшем динамическом наблюдении (14-30 сутки ИИ) эта клинико-биохимическая ассоциация не прослеживалась. Одна из причин снижения уровня ЭИ, вероятно, была обусловлена активацией компенсаторных механизмов ферментативной трансформации ксенобиотиков, включая МДА. У пациентов с ИИ увеличение активности САО было сопряжено с ростом МДА, что подтверждалось формированием значимой положительной корреляционной связи САО/ МДА:  $r_s=+0.55$ ,  $P<0.022$ , тогда как для группы контроля была характерна отрицательная корреляция при одинаковой силе связи (САО/ МДА:  $r_s=-0.50$ ,  $P<0.04$ ). Изменение активности САО отличное от нормы было выявлено в 72 % случаев больных ИИ, при этом повышение САО отмечалось в 44%, а снижение-в 28% случаев. Медианы переменной САО во всей группе больных и контрольной группе были сопоставимы (Таблица), поэтому повышение САО при сравнительном анализе двух групп было не значимо (Mann-Whitney U test,  $P<0.08$ ). Согласно данным литературы, вторичные продукты каталитических реакций с участием САО (алифатические альдегиды и перекись водорода) являются сильными эндотоксинами, которые обладают мутагенным и цитотоксическим эффектом [21]. Повышение активности САО может усиливать ЭИ. Однако, у пациентов с ИИ повышение активности САО на 5-7 сутки не было связано с тяжестью течения заболевания и плохим прогнозом восстановле-

ния неврологических функций на 30 сутки ИИ, что позволяет рассматривать сопряженное увеличение САО/МДА в рамках компенсаторной реакции.

#### **Выводы**

Ряд патохимических изменений системы метаболического гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта связан с увеличением концентрации продуктов катаболизма (включая эндотоксины).

Повышение уровня МДА в плазме крови сопряжено с тяжестью неврологического дефицита на 7 сутки заболевания.

В остром периоде ишемического инсульта повышение активности плазматической САО является одной из компенсаторных реакций направленных на поддержание гомеостаза.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Балаклеевский А.И. Колориметрический способ определения активности моноаминоксидазы в сыворотке крови. / А.И. Балаклеевский // Лаб дело.- 1976.- № 3.- С. 151-153.
2. Галактионов С.Г. Пептиды группы <средних молекул>. / С.Г. Галактионов, Цейтин М.М., Леонова В.И. и др. // Биооргани химия. – 1984. - № 10. – С. 5-7.
3. Гомазков, О. Н.. Уровни химической регуляторной дезинтеграции при ишемической патологии мозга: / О. Н Гомазков; под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М.; Медицина, 2009.- С. 423-461.
4. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И. Скворцова В.И. – М.; Медицина, 2001.- 327 с.
5. Копытова Т.В. Значение средне-молекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца. / Копытова Т.В., Добротина Н.А., Боровков Н.Н. и др. // Лаб дело.- 1991.- № 10.- С. 18-21.
6. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. / Коробейникова Э.Н. // Лаб. дело. – 1989. - № 7. – С. 8-10.
7. Николайчик В.В. Способ определения средних молекул. / Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. // Лаб. дело. – 1991. - № 10. – С. 13-18.
8. Микунис Р.И. Содержание в крови среднемoleкулярных пептидов при сердечно-сосудистых заболеваниях. /Микунис Р.И., Векслер М.И// Клиническая медицина.- 1990. - № 68. – С. 124-126.
9. Пирадов М.А. Сравнительная оценка эффективности методов определения осмоляльности и средних молекул в прогнозе течения инсультов. / Пирадов М.А., Левченко Н.И., Габриэлян Н.И. и др. // Лаб. дело. – 1990. - № 5. – С. 10-12.
10. Тупикова З.А. Влияние молекул средней массы, выделенных из сыворотки крови обожженных пациентов, на состояние процессов перекисного окисления липидов в тканях животных. / Тупикова З.А. // Вопр мед химии. – 1990. - № 36. – С. 24-26.
11. Узбеков, М. Г. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств. / Узбеков, М. Г., Мисионжик Э. Ю. // Рос психиат журн. – 2000. - № 4. – С. 56-65.
12. Узбеков М.Г. Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации больных с первым эпизодом шизофрении. / Узбе-

- ков, М. Г., Мисионжник Э. Ю., Шмуклер А.Б., и др. // Журн неврол и психиат. – 2009. - № 5. – С. 173-178.
13. Федорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения. Автореф. дис. докт. биол.наук. М., 2004
  14. Шкловский В.М. Некоторые аспекты нарушения метаболизма у больных перенесших ишемический инсульт/ Шкловский В.М., Алферова В.В., Узбекиков М.Г., и др. // Журн неврол и психиат. – 2008. - № 23. – С. 23-27.
  15. Яворская В.А. Исследование уровня молекул средней массы и процессов перекисного окисления липидов в крови больных с разными формами инсульта./ Яворская В.А., Белоус А.М., Мохамед А.Н. // Журн неврол и психиат. – 2000. - № 1. – С. 48-51.
  16. Brott, T.G. Urgent therapy for stroke, I: Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. / Brott, T.G. // *Stroke*. – 1992. - № 23. – P. 632-640.
  17. Lyles G.A. Mammalian plasma and tissue-bound semicarbazide-sensitive amine oxidases: biochemical, pharmacological and toxicological aspects. / Lyles G.A. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1996. - № 28. – P. 259–274.
  18. Magyar K., Semicarbazide-sensitive amine oxidase. Its physiological significance. / Magyar K. // *Pure Appl. Chem.* – 2001. - № 9. – P. 1393–1400.
  19. Ozkul A. Oxidative stress in acute ischemic stroke./ Ozkul A., Akyol A., Yenisey C// *J. of Clin. Neuroscience Pure Appl. Chem.* – 2001. - № 11. – P. 1062-1066
  20. Uzbekov M.G. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action. /Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M// *Hum Psychopharmacol Clin Exp.*– 2006. - № 21. – P. 109-115
  21. Yu. P. Formaldehyde produced endogenously via deamination of methylamine: A potential risk factor for initiation of endothelial injury. /Yu, P., Zuo D.M.// *Atherosclerosis* . – 1996. - № 120. – P. 189–197.

#### ABOUT PATHOCHEMICAL CHANGES OF THE SYSTEM OF METABOLIC HOMEOSTASIS IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

M.G. Uzbekov, V.V. Alferova, A.B. Gekht, E.Yu. Misionzhnik

**Pathochemical and compensatory metabolic reactions were investigated in 30 patients with acute ischemic stroke. There were estimated blood concentration of malone dialdehyde and middle-mass endotoxic molecules and semicarbozide-sensitive amine oxidase activity. On the 5-7<sup>th</sup> days of the disease there were revealed significant increase of malone dialdehyde and middle-mass endotoxic molecules concentrations. In is possible to suppose that simultaneous changes of system semicarbozide-sensitive amine oxidase activity/ malone dialdehyde as a compensatory reaction directed to the support of metabolic homeostasis.**

**Key Words:** acute stroke, levels of middle-sized molecules (MSM), malonic dialdehyde (MDA) and semicarbazide-sensitive amine oxidase activity (SSAO).

Узбеков М.Г. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии. г. Москва, 107076, Ул. Потешная, д.3. тел. 8-495- 963-14-09 (раб.), 8-903-260 -95-83. [uzbekovmg@mtu-net.ru](mailto:uzbekovmg@mtu-net.ru)

Мисионжник Э. Ю - к.м.н., в. н. с. патологии мозга Московского НИИ психиатрии.

Алферова В.В. – к.м.н., ст.н.с. кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

А.Б. Гехт – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

