

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

М. Г. Узбеков¹, В.В.Алферова², А.Б. Гехт², Э. Ю.Мисионжник¹

¹Московский НИИ психиатрии Минздрава России

²Кафедра 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 ± 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 ± 2 , 26 баллов). Тяжелый инсульт был выявлен в 30% случаев (9 пациентов). В неврологическом статусе отмечалась выраженная очаговая симптоматика (NIHSS ≥ 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. // Биоорганическая 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 5-7th 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

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

