

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Утверждено  
к печати решением  
Ученого Совета  
НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева  
Протокол № 5 от 24.09.2020

**Роль окислительного стресса при постинсультных состояниях с целью  
оценки прогноза заболевания и эффективности антиоксидантной  
терапии**

*Методические рекомендации*

Санкт-Петербург  
2020

УДК: 616-008.9:577.121.7:616.831-005(075.4)

Роль окислительного стресса при постинсультных состояниях с целью оценки прогноза заболевания и эффективности антиоксидантной терапии: методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: С.А. Трофимова, О.А. Балунов, Е.Е. Дубинина, Л.В. Щедрина. – СПб.: / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020. – 17 с.

**Организация-разработчик:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Авторы-составители:** Трофимова С.А., Балунов О.А., Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В.

**Рецензент:** Леонова Н.В. – руководитель группы отдела контроля качества ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, к.б.н.

### **Аннотация**

В основу положены вопросы изучения окислительного стресса у больных, перенесших ишемический инсульт. В результате проведения комплексных клинико-биохимических методов исследования у больных, после перенесенного ишемического инсульта, установлено нарушение равновесия анти- и прооксидантной системы и выявлены корреляционные взаимосвязи между неврологическими симптомами и показателями окислительного стресса. Показано, что больной после перенесенного ишемического инсульта находится в состоянии хронического окислительного стресса. Степень его выраженности связана с характером неврологического дефицита, что является обоснованием необходимости использования антиоксидантных препаратов для коррекции выявленных нарушений. Системный подход к оценке свободнорадикальных процессов у больных после перенесенного ишемического инсульта служит основой для разработки дополнительных тестов ранней диагностики, оценки прогноза заболевания и эффективности лечения.

Полученные результаты целесообразно использовать в дальнейших научных исследованиях по изучению свободнорадикальных процессов у больных с последствиями ишемических инсультов, в практической работе неврологов стационаров, поликлиник и реабилитационных центров, специалистов, занимающихся лабораторной диагностикой. Научные и теоретические положения могут быть использованы в учебном и научно-исследовательском процессе кафедр и клиник, лабораторий, занимающихся изучением состояния окислительного стресса у больных после перенесенных церебральных инсультов.

Методические рекомендации предназначены для врачей-неврологов, врачей-психиатров.

ISBN 978-5-94651-080-6

© НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ КАК ОДНОГО ИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ИШЕМИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА .....	5
КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ .....	6
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ .....	10
РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЙ .....	11
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	15

## **Роль окислительного стресса при постинсультных состояниях с целью оценки прогноза заболевания и эффективности антиоксидантной терапии**

С. А. Трофимова, О. А. Балунов, Е. Е. Дубинина, Л. В. Щедрина

Одной из главных социально значимых проблем здравоохранения третьего тысячелетия является мозговой инсульт. В последнее десятилетие наблюдается явная тенденция к повышению частоты инсульта в молодом возрасте. Летальность среди лиц, перенесших мозговой инсульт, к концу первого года заболевания превышает 50%. Треть заболевших — это лица трудоспособного возраста [8, 9], из которых к труду возвращаются лишь 15–20%, остальные остаются инвалидами, требующими постоянной медико-социальной поддержки [21, 23].

Процесс интенсификации свободнорадикального окисления и развитие окислительного стресса (ОС) в настоящее время признаны универсальным общебиологическим механизмом при развитии любого вида патологии, в том числе и гипоксических состояний. Общим для всех заболеваний является усиление свободнорадикальных процессов и снижение буферной емкости антиоксидантной защиты (АОЗ), нарушение ее мобилизации в ответ на повышение активности прооксидантной системы (ПОС) [10, 12]. До настоящего времени исследования интенсивности свободнорадикальных процессов проводились, в основном, у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Состоянию гипоксии/ишемии мозга и роли ОС в этих процессах посвящены многочисленные клинические исследования и экспериментальные работы на животных, где четко выявлены нарушения между антиоксидантной системой (АОС) и прооксидантной системой (ПОС) в сторону усиления последней [1, 12, 43].

Роль окислительного стресса у больных с последствиями мозговых инсультов, клиническое проявление которых обусловлено пирамидными, сенсорными, мозжечковыми, глазодвигательными, бульбарно-псевдобульбарными, когнитивными расстройствами, нарушением статики и ходьбы, остается малоизученной и практически неосвещенной. Фактически отсутствуют работы, в которых проводился анализ интенсивности ОС и его связи с характером клинических проявлений в постинсультном периоде. В связи с увеличением распространенности сосудистых церебральных нарушений и их тяжелыми последствиями, такими как потеря трудоспособности и развитие деменции, одной из важнейших задач неврологии является поиск новых подходов в лечении клинических проявлений последствий мозговых инсультов, одним из которых является применение антиоксидантной терапии.

Целью представленной работы является написание методических рекомендаций, позволяющих врачу-клиницисту своевременно выявить риск возникновения

неврологических осложнений в постинсультный период заболевания, связанных с состоянием ОС, и своевременно включить в комплекс лекарственной терапии препараты, обладающие антиоксидантным и антигипоксикантным действиями.

Исходя из поставленной цели, задачами методического руководства является подробный анализ клинико-лабораторных показателей и маркеров ОС, которые можно рассматривать в качестве одного из патогенетических звеньев постинсультной патологии у обследуемой группы больных. Маркеры АОС и ПОС могут быть использованы врачом для контроля динамики заболевания, эффективности антиоксидантной терапии и оценки влияния применяемых препаратов на гомеостаз. В комплексе с инструментальными методами они имеют большое диагностическое значение.

Предложенное методическое руководство позволит врачам правильно интерпретировать результаты лабораторных анализов, оценить динамику неврологических симптомов и показателей окислительного стресса в процессе восстановительной терапии и расширить лекарственную терапию за счет включения дополнительно лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантным действием.

### **Современные представления об окислительном стрессе как одного из патогенетических звеньев заболеваний головного мозга ишемического характера**

Ишемия является одним из наиболее распространенных вариантов циркуляторной гипоксии головного мозга, развивающейся при нарушении проходимости сосудов вследствие их тромбоза, тромбоэмболии и других причин. Патогенез поражения церебральных структур при сосудистых ишемических поражениях головного мозга однотипен, несмотря на многообразие причин, их вызывающих. В результате острого нарушения регионального церебрального и системного кровотока, его микроциркуляции и снижения уровня кислорода в крови, притекающей к мозгу, происходит деструкция клеточных мембран нейронов и глиальных элементов с изменением структур мембран эндотелиоцитов, выстилающих капиллярное русло и их просвета, нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза и метаболизма макроэргических соединений. Результатом этих гипоксически-ишемических расстройств является развитие первичной и прогрессирование вторичной церебральной ишемии, формирование лакунарных инфарктов и увеличение зон ишемических полутеней с сосудистыми поражениями мозга [4, 9].

Головной мозг в большей степени по сравнению с другими органами претерпевает изменения при кислородном голодании, что приводит к интенсивной генерации активных форм кислорода (АФК), проявляющих резко выраженную токсическую способность [2, 37]. Ведущим фактором так называемой «отсроченной» гибели нейронов, происходящей в течение нескольких суток после ишемии или гипоксии мозга, их последующей реперфузии и реоксигенации, в условиях, когда большинство нарушенных биохимических параметров нормализуется, является

усиление внутри- и внеклеточной продукции свободнорадикальных продуктов [2, 3, 8, 12]. Причиной генерации токсических свободнорадикальных продуктов является нарушение системы тканевого дыхания — основного источника энергии в мозговой ткани [12, 42].

Свободнорадикальное окисление является необходимым и важным звеном метаболических и физиологических процессов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность биологических систем, нарушения которых лежат в основе развития многих заболеваний. В физиологических условиях АФК могут принимать активную роль в процессах регуляции ряда важных функций организма, участвуя в передаче сигнала от первичных мессенджеров (гормоны, факторы роста, цитокины), регулируя апоптоз (программируемая гибель клеток), индуцируя или подавляя экспрессию многих генов, осуществляя регулирующую роль в процессах роста клеток и их дифференцировки, в клеточной адгезии, свертывании крови [11, 39].

В организме функционируют две взаимосвязанные системы — прооксидантная (ПОС) и антиоксидантная (АОС). С ПОС связывают процессы образования реакционно-способных радикальных продуктов и окислительное разрушение белков, липидов, нуклеиновых кислот и углеводов. АОС включает ферменты-антиоксиданты и компоненты неферментативной защиты, которые поддерживают концентрацию генерируемых АФК на уровне, обеспечивающем нормальное функционирование клеток [10, 20]. В здоровом организме существует сбалансированное соотношение между ПОС и АОС с одной стороны, и самими компонентами АОС — с другой. Соотношение АОС и ПОС в тканях может меняться в зависимости от состояния организма, влияния различных факторов внешней среды.

Любая стрессорная реакция организма сопровождается нарушением сбалансированности между этими двумя системами, что сопряжено с развитием в организме ОС. Таким образом, ОС можно рассматривать как компонент общей реакции организма на стресс, обеспечивающий включение механизмов клеточной адаптации к экстремальным условиям.

В тканях происходит постоянная генерация АФК, которые, являясь сигнальными молекулами, обеспечивают сохранение нормального метаболического фона, необходимого для функциональной активности клеток. Каждая ткань обладает определенной буферной емкостью АОС. Она зависит от активности АОС, межклеточной жидкости, самой клетки, и отдельных ее компонентов. Некоторые ткани, в силу особенностей своей функциональной и метаболической активности, обладают повышенной чувствительностью к состоянию ОС, что связано с высокой потенциальной мощностью в них ПОС и низкой буферной емкостью АОС. К таким тканям относятся мозг, сетчатка, легкие. Это объясняется, как нам представляется, той важной регуляторной функцией, которую выполняют АФК и радикальные метаболиты в этих тканях. [14].

Одновременно наблюдается своевременная мобилизация АОС, которая участвует в регуляции уровня реакционно-способных соединений, тем самым

препятствуя проявлению их токсического действия. Степень выраженности окислительной деструкции макромолекул при ОС разной интенсивности и длительности его воздействия определяется способностью организма к мобилизации АОЗ, особенно, ферментативной. В физиологических условиях при кратковременном стрессе идет интенсивная мобилизация ферментативной АОЗ, что обеспечивает своевременное включение системы адаптации в условиях стресса. Таким образом, развитие ОС в здоровом организме на фоне текущей стрессорной ситуации является одним из центральных механизмов общей системы адаптации к экстремальным условиям.

При патологических состояниях токсическое действие АФК обусловлено резкой интенсификацией свободнорадикальных процессов и снижением АОЗ в тканях. Усиление свободнорадикальных процессов и развитие ОС является одним из патогенетических звеньев при развитии ряда нейропсихических нарушений, таких как мозговые инсульты, депрессия, шизофрения, эпилепсия, болезнь Дауна и др. Особую опасность реакции свободнорадикального окисления представляют для нервной ткани [1, 2, 3, 12, 13, 18].

Мозг обладает высокой чувствительностью к гипоксии, что обусловлено ее биохимическими, физиологическими и анатомическими особенностями [2, 3, 9, 42].

Мембраны нервных тканей головного мозга содержат высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот. Показано, что плазматические мембраны синапсов содержат более высокий уровень полиненасыщенных жирных кислот, чем миелиновые мембраны, которые в условиях гипоксии подвергаются процессам перекисидации, являясь дополнительным источником токсических свободнорадикальных продуктов [2, 3, 9, 42].

Мозговая ткань богата ионами металлов переменной валентности, в частности железом, которое связано не только с высокомолекулярными соединениями, но и с низкомолекулярными соединениями, которые могут активно включаться в процессы генерации АФК, особенно при гипоксических состояниях [42]. Также для мозговой ткани характерна низкая активность отдельных компонентов ферментативной, в частности каталазы, и низкий уровень неферментативной АОЗ (восстановленного глутатиона и витамина Е) [17, 42].

В условиях гипоксии очень важна своевременная мобилизация антиоксидантной защиты, которая участвует в снижении уровня реакционноспособных соединений, препятствуя тем самым проявлению их токсического действия в тканях [3, 18, 24]. В организме существует физиологическая антиоксидантная система, которая включает комплекс внутриклеточных ферментов, противодействующих окислительному стрессу и обезвреживающих АФК: супероксиддисмутазы, инактивирующая супероксидный анион радикал, и каталаза, нейтрализующая перекись водорода. Детоксикация продуктов ПОЛ в биомембранах осуществляется ферментами системы глутатиона — глутатионредуктазой, глутатионпероксидазой и глутатионтрансферазой. Однако при значительном повышении уровня продуктов перекисного окисления липидов эндогенная антиоксидантная система

истощается, что приводит к развитию окислительного стресса и проявлению его токсического действия [3, 12, 18, 24]. Более того, имеются данные, что чем раньше удастся прервать каскад патобиохимических реакций, обусловленный окислительным стрессом, тем больший эффект от лечения можно ожидать [9, 18, 25, 26].

Таким образом при остром инсульте нарушение кровотока приводит к гипоксии тканей мозга, что сопровождается интенсивной генерацией АФК, окислительной деструкцией белков и липидов, истощением АОЗ. Наблюдается дисбаланс не только между про- и антиоксидантными системами, но и самой АОС. Интенсификация ПОЛ сопряжена с распадом липидов и последующим изменением их качественного спектра. Фактически идет процесс истощения ненасыщенных жирных кислот за счет их интенсивной перекиссации и, как следствие, снижение металлзависимой инициации окисления липидов, что свидетельствует о глубоких нарушениях липидного состава мозга. Степень выраженности неврологических нарушений в острый период заболевания и проявление определенных патологических изменений в постинсультном периоде заболевания зависят от потенциальных возможностей организма и его способности к мобилизации АОЗ.

### **Коррекция окислительного стресса у больных, перенесших ишемический инсульт**

Для поддержания гомеостаза в этих условиях патогенетически обоснованным является введение препаратов, обладающих способностью тем или иным способом снижать выраженность свободнорадикальных реакций [6, 18, 20, 25, 27]. При различных патологических состояниях перечень антиоксидантных препаратов, вышедших за рамки экспериментальных и доклинических испытаний и используемых в клинической практике, остается крайне немногочисленным. При определении показаний для использования таких лекарственных средств целесообразно оценивать состояние антиоксидантной системы, а также выраженность свободнорадикальных реакций в организме пациента [15, 18, 24, 27]. Оценка состояния антиоксидантной системы обычно включает в себя определение активности основных ферментных антиоксидантов: активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, окисленного и восстановленного глутатиона, а также содержание аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата и селена крови. Лабораторная оценка выраженности свободнорадикальных реакций предусматривает определение в пробах крови продуктов реакций ПОЛ, к которым относят диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, основания Шиффа. Важно подчеркнуть, что для клинической интерпретации получаемых показателей принципиальное значение имеет не абсолютная величина показателей, а их динамика на фоне проведения лечебных мероприятий. При выборе препарата для подавления аномально усиленных процессов свободнорадикального окисления нужно учитывать, что не существует универсального соединения, блокирующего все пути генерации АФК и способного обрывать все виды реакций ПОЛ и окислительную

модификацию белков. Каждый из рассмотренных препаратов в соответствии со своей химической структурой и механизмом действия более или менее эффективно влияет на отдельные звенья этого большого массива ОС [25, 26, 28, 29, 30]. Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о большей терапевтической эффективности комплексного применения нескольких антиоксидантов с различными механизмами действия. [9, 25, 26, 28, 29]. Действие используемых в клинической практике препаратов, проявляющих антиоксидантную активность, условно можно разделить на две группы. Одни лекарственные формы, в основном, участвуют в качестве ловушек радикальных соединений, действие других связано с торможением процессов, с которыми сопряжена интенсивная генерация самих АФК и других радикальных соединений. Разделение это сугубо условное, так как многие препараты могут обладать довольно широким спектром антиоксидантной активности. К первой группе относят такие наиболее часто применяемые лекарственные средства как витамин Е и С, гинкго билоба, мексикор, мексидол, убихинон (коэнзим Q, кудесан) т. д.

Антиоксидантное действие других лекарственных форм (цитофлавин, кортексин, церебролизин) связано не только со способностью гасить генерируемые радикальные соединения, но и со способностью повышать буферную емкость ферментативной АОЗ [12, 18, 25, 26]. Известно, что ферменты-антиоксиданты содержат в своем составе металлы. Дополнительное введение определенных минеральных соединений в составе ряда лекарственных форм, таких как мексикор, мексидол, мильгамма, витаминные препараты, способствует повышению активности ферментов-антиоксидантов. С другой стороны, некоторые препараты, которые способствуют нормализации энергетического обмена путем увеличения поступления глюкозы через гематоэнцефалический барьер, интенсификации насыщения кислородом гемоглобина, активации системы тканевого дыхания и увеличению образования АТФ, в той или иной степени снижают образование АФК. К ним следует отнести цитофлавин, кавинтон, мильгамму, мексикор, мексидол, кортексин, церебролизин, кудесан, и т. д. При этом цитофлавин, нейрокс, мексидол, мексикор, в состав которых входит янтарная кислота, участвуют не только в улучшении работы системы тканевого дыхания, но параллельно снижают генерацию АФК, проявляя выраженное антиоксидантное и антигипоксическое действие.

Другое направление в проявлении антиоксидантной активности лекарственных средств обусловлено не только их способностью снижать уровень и тормозить генерацию АФК, но и способностью восстанавливать отдельные компоненты АОЗ нейронов. В частности, церебролизин способствует повышению одной из ключевых систем АОЗ нервной ткани — глутатионовой, влияя на активность ее ферментов — глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а эмоксипин повышает активность ферментов-антиоксидантов [15].

Нейропротекторная терапия, направленная на сохранение и повышение жизнедеятельности нейронов, включает лекарственные препараты, обладающие ноотропным, нейротрофическим и антиоксидантным действием: цитофлавин,

кортексин, мексикор, мексидол, церебролизин, мемантин, луцетам, и др. Это проявляется в снижении нейротоксического действия глутамата и торможении NMDA-рецепторов, возбуждение которых сопряжено с генерацией АФК, в модулировании функции ацетилхолиновых, дофаминовых, ГАМК-ергических рецепторов (цитофлавин, кортексин, мексикор, мексидол), в нормализации соотношения возбудимых и тормозных аминокислот и метаболизма нейропептидов (кортексин, церебролизин). Наличие в составе кортексина и церебролизина большого спектра незаменимых и заменимых аминокислот, которые могут выступать в качестве ловушек радикальных соединений, способствует не только снижению окислительной модификации белков, но и нормализации метаболизма нейропептидов и поддержанию пула свободных аминокислот, участвующих в синаптической передаче [18, 25, 26, 29, 30].

Таким образом, в последнее время начинает меняться подход к анализу проведения антиоксидантной терапии. Для сохранения нормальной жизнедеятельности клеток важен не только абсолютный уровень ее антиоксидантных компонентов, но и уровень самих АФК, играющих важную биологическую роль, и, соответственно, соотношение АОС и ПОС. Поэтому при назначении антиоксидантов требуется четкий анализ состояния отдельных компонентов АОС и ПОС. К сожалению, судить о состоянии антиоксидантной и прооксидантной систем в клинической практике мы можем только по показателям биологических жидкостей, что не всегда отражает специфику изменений в самих тканях, особенно на начальных стадиях заболевания. Отсутствие выраженного эффекта после применения антиоксидантной терапии при состояниях ОС часто обусловлено тем, что используемые антиоксидантные препараты не обладают полифункциональным действием. При состояниях ОС происходит образование большого количества радикальных соединений, являющихся генераторами многочисленных цепных реакций, которые протекают с образованием высокотоксических соединений с последующей окислительной деструкцией белков, липидов, нуклеиновых кислот. Не следует забывать, что при подключении антиоксидантной терапии в условиях длительного окислительного стресса на фоне измененного метаболического фона в связи с проявлением токсического действия АФК действие препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, не проявляется сразу и в полной мере, что требует длительного и комбинированного применения антиоксидантных препаратов для получения положительного эффекта.

### **Общая характеристика клинических наблюдений**

Для достижения поставленной цели в исследование было включено 80 человек. Из них 60 больных, перенесших ишемический инсульт в каротидном и вертебробазилярном бассейнах давностью от 10 месяцев до 5 лет, и 20 практически здоровых пожилых людей. Возраст больных колебался в диапазоне от 52 до 79 лет (в среднем  $65,13 \pm 0,84$  лет). Мужчин было 26 человек (средний возраст  $64,69 \pm 0,79$  лет), женщин — 34 человека (средний возраст  $65,47 \pm 1,21$  лет).

Длительность заболевания составила  $2,4 \pm 0,3$  года. 20 практически здоровых пожилых людей в возрасте от 52 до 72 лет составили группу контроля. Все они не имели жалоб на состояние здоровья, были физически активны, продолжали работать, психические и когнитивные функции у них оставались сохранными. Всем им проводился неврологический осмотр, ЭКГ, измерялось артериальное давление, определялись показатели окислительного стресса.

Все пациенты проходили обследование и лечение в отделении реабилитации больных с психосоматическими расстройствами ФГБУ НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева.

Определение характера и особенностей течения патологического процесса у больных проводилось с помощью комплексного клинико-неврологического обследования, включавшего неврологический осмотр, МРТ головного мозга, ТКДГ и биохимического исследования анти- и прооксидантной системы.

В качестве интегративной оценки, позволяющей оценить функциональные возможности больных, перенесших инсульт, использовался индекс активностей Повседневной Жизни Бартела (Barthel ADL Index) и Шкала Рэнкин (Rankin Scale).

В крови этих больных до и после лечения оценивали показатели окислительного стресса: активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, окисленного и восстановленного глутатиона, малонового диальдегида, интенсивность спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Также были проведены клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, ЭКГ.

Для определения показателей свободнорадикальных процессов у обследованных больных производили натощак забор крови из локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали раствор гепарина.

Активность прооксидантной системы организма исследовали с помощью метода люминол-зависимой хемилюминесценции цельной крови по методике C. S. Fasmon, P. J. Cole, A. J. Williams, 1980 [42]. Другим методом оценки состояния прооксидантной системы было определение ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов по методу В. Б. Гаврилова, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль, 1987 [7].

Активность антиоксидантной системы оценивали путем определения восстановленного и окисленного глутатиона по методу В. П. Чернышова [30], специфической активности СОД в крови по методу В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалевой [19], с помощью готовых тест-систем (ТУ РБ 100117887.023-200) и активности каталазы эритроцитов крови по методике Е. Бютлера [38].

## **Результаты наблюдений**

В своей работе мы попытались оценить состояние анти- и прооксидантной системы у больных, перенесших ишемический инсульт, и выявить взаимосвязь этих состояний с клиническими проявлениями в зависимости от тяжести и давности нарушения мозгового кровообращения.

У всех пациентов были выявлены те или иные факторы риска развития ишемического инсульта: гипертоническая болезнь (95%), высокий уровень холестерина крови (65,0%), нарушения сердечного ритма (23,3%), сахарный диабет (18,3%), наличие ишемической болезни сердца (61,7%), поражение магистральных артерий головы по данным ТКДГ (15%). У большинства наблюдаемых (95%) отмечалось сочетание этих этиологических факторов. Повторный инсульт в анамнезе наблюдался у 45% больных. Полученные данные сопоставимы с результатами фундаментальных обзоров, составленных Е.В. Шмидтом, 1975 г., 1976 г., 1985 г., Б.С. Виленским, 1995 г., 1999 г., Н.В. Верещагиным, 1997 г. [4, 5, 6, 33, 34, 35], которые отнесли к числу наиболее значимых факторов риска развития ишемического инсульта артериальную гипертензию, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, нарушения липидного обмена.

Клиническая картина заболевания у всех пациентов, перенесших ишемический инсульт, характеризовалась наличием комплекса неврологических и психопатологических синдромов, но ее ядром были двигательные и когнитивные нарушения, что совпадает с данными других авторов [9, 23].

Двигательные нарушения различной степени выраженности были выявлены у всех пациентов. У большинства пациентов (73,3%) они были представлены сочетанием пирамидного и мозжечкового синдромов. Среди больных с ведущим пирамидным синдромом у 36 (60%) наблюдался правосторонний гемипарез, у 26 (40%) — левосторонний.

Полученные результаты состояния анти- и прооксидантной системы крови больных после перенесенного ишемического инсульта показали повышение активности прооксидантной системы, проявляющиеся в повышении перекисного окисления липидов и снижении антиоксидантной защиты. Выявлено снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы, окисленного и восстановленного глутатиона, спонтанной и индуцированной хемилюминесценции и повышение конечного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели анти- и прооксидантной системы у больных и здоровых**

Показатель	Пациенты n = 60	Здоровые n = 20
Спонтанная хемилюминесценция	41,3 ± 0,69***	48,9 ± 0,8
Индуцированная хемилюминесценция	106,7 ± 2,1***	141,2 ± 3,34
Малоновый диальдегид	5,34 ± 0,05***	3,81 ± 0,1
Восстановленный глутатион	1,8 ± 0,04***	2,62 ± 0,03
Окисленный глутатион	0,32 ± 0,02***	0,94 ± 0,4
Каталаза	3,46 ± 0,06***	4,47 ± 0,04
Супероксиддисмутаза	8213,3 ± 366,6***	1893,0 ± 335,8

\*\*\* достоверность различий по сравнению с показателями здоровых людей  $p < 0,001$ .

Эти показатели свидетельствуют о том, что больные, перенесшие инсульт давностью от 10 месяцев до пяти лет, находятся в состоянии хронического окислительного стресса, который играет патогенетическую роль в повреждении мозга [9, 12, 18, 24, 27].

По всей вероятности, основную антиоксидантную нагрузку после перенесенного инсульта несет глутатионовая система [12, 18]. Следует отметить, что на фоне снижения абсолютных величин восстановленного и окисленного глутатиона наблюдается повышение почти в 2 раза их соотношения по сравнению с контрольной группой, что является своего рода подтверждением компенсаторной мобилизации глутатионовой системы у больных, перенесших инсульт, и ее значимости в осуществлении АОЗ организма в условиях низкой активности ферментов-антиоксидантов.

В связи с задачами исследования все пациенты были разделены на три группы. В первую были включены 20 человек, которые помимо стандартного лечения (вазоактивные, ноотропные средства, нейропротекторы, дезагреганты, в отдельных случаях — малые транквилизаторы и антидепрессанты), получали метаболический антиоксидант цитофлавин, содержащий 500 мг янтарной кислоты, 100 мг рибоксина, 50 мг никотинамида и 10 мг рибофлавина. Препарат назначался в суточной дозе 10 мл утром внутривенно капельно на 200,0 мл 5% раствора глюкозы (или физиологического раствора у больных с сахарным диабетом) в течение 10 дней. Вторую группу составили также 20 человек: они получали стандартное лечение и полипептидный препарат кортексин, состоящий из 20 L-аминокислот и 15 микроэлементов, получаемых из коры головного мозга крупного рогатого скота и оказывающих тканеспецифическое действие на клетки головного мозга [31]. Согласно экспериментальным и клиническим данным кортексин обладает нейропротекторным и антиоксидантным действием, оказывает ГАМК-ергическое действие, регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, улучшает память и работоспособность, восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга [16, 22, 28, 29]. Кортексин назначали внутримышечно по 10 мг ежедневно в течение 10 дней. Лиофилизат препарата разводили в 2,0 мл 0,5% раствора новокаина. В третью группу вошли 20 человек, они получали только стандартное лечение. Группа контроля составила 20 практически здоровых пожилых людей в возрасте от 52 до 72 лет. Эти больные, в том числе и группа контроля, были сходны по полу, возрасту, клиническому течению, биохимическим показателям, результатам инструментального обследования, что позволило считать их репрезентативными для определения эффективности проводимой терапии.

В целом полученные нами данные свидетельствуют о некотором клиническом преимуществе пациентов, получавших Цитофлавин, что находит свое подтверждение при анализе биохимических показателей крови, которые, однако, не достигли величин контрольной группы (табл. 2).

Достоверные различия показателей спонтанной и индуцированной ХЛ до и после лечения установлены в группе, получавшей Цитофлавин ( $p < 0,01$ ),

однако их величины не достигали нормативных показателей. Вероятно, в условиях длительного окислительного стресса мы можем говорить о частичном защитном эффекте используемых антиоксидантов по отношению к макрофагам. И это действие хорошо выражено у Цитофлавина, так как его использование сопровождалось достоверным повышением не только спонтанной, но и индуцированной ХЛ.

Понижение уровня МДА свидетельствует о достоверном снижении скорости ПОЛ у всех больных. Однако независимо от характера и особенностей лечения уровень МДА в сыворотке крови не достигал значений такового у здоровых людей.

Наиболее чувствительным и уязвимым звеном антиоксидантной системы оказалось ферментативное звено, что проявлялось, в частности, в снижении в 2 раза активности СОД и каталазы. Однако независимо от характера проводимой медикаментозной терапии наблюдали повышение активности этих ферментов-антиоксидантов, которое было более выражено в группе, получавшей Цитофлавин (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели анти- и прооксидантной системы у больных до и после лечения**

Показатель	До лечения			После лечения		
	Цитофлавин	Кортексин	Контроль	Цитофлавин	Кортексин	Контроль
ХЛ спонтан	39,6 ± 1,05	43,7 ± 1,37	40,6 ± 0,99	41,6 ± 1,2***	46,6 ± 2,61	39,7 ± 0,67
ХЛ индуцир.	112,9 ± 4,02	101,3 ± 2,7	106,1 ± 3,77	130,9 ± 4,64***	131,1 ± 7,51***	117,5 ± 3,83***
МДА	5,38 ± 0,09	5,26 ± 0,07	5,39 ± 0,08	4,94 ± 0,08***	4,76 ± 0,07***	4,65 ± 0,07***
Глутатион восст.	1,8 ± 0,04	1,84 ± 0,05	1,77 ± 0,06	1,91 ± 0,08***	2,07 ± 0,06***	2,02 ± 0,05***
Глутатион окислен.	0,32 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,46 ± 0,03**	0,35 ± 0,03***
Каталаза	3,46 ± 0,06	3,5 ± 0,09	3,27 ± 0,08	4,08 ± 0,08***	3,92 ± 0,08**	3,81 ± 0,1***
СОД	6570 ± 435,4	9425 ± 668,5	8645 ± 621,8	9070 ± 470,5***	12015 ± 545,4***	11420 ± 738,7***

\*\*\* достоверность различий по сравнению с показателями до лечения  $p < 0,001$ .

\*\* достоверность различий по сравнению с показателями до лечения  $p < 0,01$ .

При сравнении показателей групп больных, получавших различные виды лечения, отмечалась тенденция к уменьшению выраженности неврологической симптоматики, о чем свидетельствовали результаты неврологического обследования по модифицированной Шкале Рэнкин и Индексу Бартела (табл. 3).

## Динамика неврологического статуса по шкале Рэнкин и индексу Бартела

Шкалы	Получавшие цитофлавин n = 20		Получавшие кортексин n = 20		Без антиоксидантов n = 20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Индекс Бартела	39,7 ± 1,2	48,5 ± 1,8	39,7 ± 1,2	46,7 ± 1,3	39,7 ± 1,2	43,5 ± 1,4
Шкала Рэнкин	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,8	3,4 ± 0,2

Субъективно у пациентов всех трех групп отмечено существенное уменьшение общей слабости, раздражительности, нарушений сна, улучшение памяти. У больных в результате лечения отмечен регресс атактических и координаторных нарушений, частичное восстановление двигательных и чувствительных функций, уменьшение вегетативно-трофических симптомов. Результаты динамического нейропсихологического обследования свидетельствовали о повышении активности, улучшении внимания, кратковременной, оперативной и зрительной памяти. Эти изменения, прежде всего, обнаружены у пациентов, получавших цитофлавин, тогда как у больных, лечившихся кортексином и без антиоксидантов, положительный эффект был выражен менее отчетливо.

Мы считаем, что для достижения положительного антиоксидантного эффекта, особенно в условиях хронического окислительного стресса, очевидной является необходимость поиска быстродействующих, высокоэффективных средств антиоксидантной защиты, обладающих высоким сродством к ткани мозга, достаточной терапевтической специфичностью и полифункциональным действием. Поэтому для коррекции сформировавшихся глубоких нарушений в антиоксидантной системе и снижения интенсивности свободнорадикальных процессов таким больным недостаточно стандартных схем и дозировок антиоксидантных препаратов. Очевидно, им необходимо проводить более длительные курсы антиоксидантной терапии, возможно, с использованием нескольких препаратов с различными механизмами действия, что совпадает с мнением других авторов [9, 18, 23, 24, 27, 29].

### Список литературы

1. *Биленко М. В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М., 1989; 368.
2. *Болдырев А. А.* Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге. *Нейрохимия*. М.: Наука, 1995; 12(3): 42.
3. *Болдырев А. А.* Парадоксы окислительного метаболизма мозга. *Биохим.* 1996; 60(9): 15–36.
4. *Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина. 1997; 288.
5. *Виленский Б. С.* Инсульт. СПб., 1995; 288.
6. *Виленский Б. С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб., 1999; 336.

7. Гаврилов В. Б., Гаврилов А. Р., Мажуль Л. М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы мед. химии. 1987; 1: 118–122.
8. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Коваленко А. В., Соколов М. А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой церебральной ишемии. Журнал неврологии и психиатрии. 1999; 99(2): 10–12.
9. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001; 327.
10. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. Вопросы мед. химии. 2001; 47(6): 561–581.
11. Дубинина Е. Е. Роль окислительного стресса при патологических состояниях нервной системы. Сборник статей РАН «Успехи функциональной нейробиологии». Под ред. С. А. Дамбиновой и А. В. Арутюняна. Изд. СПб университета. 2003: 285–301.
12. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Издательство Медицинская пресса. 2006; 400.
13. Дубинина Е. Е., Трофимова С. А., Балунов О. А. Перспективы применения антиоксидантной терапии у больных с последствиями ишемических инсультов. Программа и тезисы докладов 5-й Международной Крымской конференции «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии». Украина, 2009.
14. Дубинина Е. Е., Щедрина Л. В. Окислительный стресс: общие понятия об активных формах кислорода и компонентах антиоксидантной системы. Сборник статей «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии». Под ред. М. В. Иванова, Е. Е. Дубининой, Н. Г. Незнанова, В. А. Михайлова. СПб.: Изд. центр СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. 2016: 15–47.
15. Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.: Изд-во Ин-та биомедицинской химии, 1995; 271.
16. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. М.: Геотар Мед. 2003; 150.
17. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001; 343.
18. Иванов М. В., Дубинина Е. Е., Незнанов Н. Г., Михайлов В. А. и др. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. СПб.: ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева», 2016; 204.
19. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева З. В. Простой чувствительный метод для определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вopr меdхимии. 1990; 36(2) 88–91.
20. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006: 556.
21. Симоненко В. Б., Широков Е. А., Виленский Б. С. Совершенствование профилактики инсульта требует пересмотра концепции факторов риска. Журн. неврол. и психиатр. 2006; 106(2): 39–44.
22. Скоромец А. А. Сосудистые заболевания головного мозга и их профилактика. СПб. 2000.
23. Скоромец А. А., Дьяконов М. М. И. П. Павлов, мозг... и кортексин. Вестн. Росс. Воен.-мед. академ. 2004; 2(12): 29–30.
24. Трофимова С. А., Балунов О. А., Дубинина Е. Е. Перспективы лечения больных, перенесших ишемический инсульт: место и роль цитофлавина. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2010; 110(6): 49–53.
25. Трофимова С. А., Балунов О. А., Дубинина Е. Е. Окислительный стресс и постинсультная депрессия. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2020; 120(7): 44–49.

26. Трофимова С. А., Дубинина Е. Е., Балунов О. А., Леонова Н. В. Влияние лекарственных препаратов, используемых при лечении больных с последствиями ишемического инсульта, на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах. Клиническая фармакология и терапия. 2015; 24(4): 34–37.
27. Трофимова С. А., Дубинина Е. Е., Балунов О. А., Леонова Н. В. Изучение в эксперименте *in vitro* антиоксидантных и антирадикальных свойств препаратов цитофлавин, винпоцетин, актовегин и этилметилгидроксипиридина сукцинат у доноров и больных, перенесших ишемический инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2016; 116(7): 46–49.
28. Фисун Ю. А., Грицай Н. Н., Катрушев А. В., Кайдашев И. П. Сравнительная характеристика терапевтической активности пептидных препаратов вермилат и кортексин при экспериментальной ишемии мозга. Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма. СПб.: Наука, 1996: 83–84.
29. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Рыбников В. Ю., Закуцкий Н. Г. Эффективность применения Кортексина при дисциркуляторных энцефалопатиях. Клиническая медицина. 1999; 4: 42–45.
30. Хорват Ш. Кавинтон в терапии недостаточности мозгового кровообращения. Неврологический журнал. 2004; 9(4): 39–46.
31. Цимбалюк В. И., Бровченко М. С. Роль нейроиммунных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга. Укр. мед. часопис. 2005; 4(48): 25–28.
32. Чернышов В. П. Определение восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах беременных женщин. Лаб. дело. 1983; 3: 31–33.
33. Шмидт Е. В. Сосудистые заболевания нервной системы. М. 1975; 663.
34. Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М. 1976; 283.
35. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн. невропат. и психиатр. 1985; 85(9): 1281–1288.
36. Яхно Н. Н., Валенкова В. А. О состоянии медицинской помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения. Неврол. журнал. 1999; 4(4): 44–45.
37. Adams J. D. Jr., Odunze I. N. Oxygen free radicals and Parkinson's disease. Free Radic. Biol. Med. 1991; 10(2): 161–169.
38. Beutler E. Red cell metabolism. New York; London. 1975: 89–90.
39. Fasmon C. S., Cole P. J., Williams A. J., Hastings M. The measurement of opsonic and phagocytic function by luminol-dependent chemiluminescence. Immunology. 1980; 41: 67–74.
40. Gamaley I. A., Klyubin I. V. Roles of Reactive Oxygen Species: Signaling and Regulation of Cellular Functions. Internat. Review of Cytology. Acad. Press. 1999; 188: 203–255.
41. Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. Free Radical in the Brain (Aging, Neurological and Mental Disorders). Ed. by L. Packer, L. Prilipko, Y. Christen. Springer-Verlag. Berlin, N.Y., London. 1992: 21–40.
42. McCord J. M. The Importance of Oxidant-Antioxidant Balance. Oxidative Stress and Redox Regulation: Cellular Signaling, Aids, Cancer and Other Diseases. Abstract. Institut Pasteur. Paris. 1996; 21–24 May: n7.
43. Zannoni V. G., Holsztyńska E. J., Lau S. S. Ascorbic Acid: Chemistry, Metabolism, and Uses. Seib P. A., Tolbert B. M. Eds. American Chemical Society. Washington, D. C. 1982: 349–368.