

УДК 612.015:616.831-005

## Динаміка змін стану вільнорадикального переокиснення, про- та антиоксидантного статусу за різних видів судинного ураження головного мозку

Суткової Д.А., Цімейко О.А., Макарова Т.А., Гук А.П.,  
Троян О.І., Суткової А.Д.

Інститут нейрохірургії ім. акад А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна

В умовах дестабілізації про- та антиоксидантного статусу відбуваються істотні зміни стану судинного апарату ЦНС, що спричиняє виражені розлади функціонування тканини головного мозку. В основу роботи покладене питання вивчення стану вільнорадикального переокиснення (ВРП) та активності антиоксидантної системи (АОС) у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за геморагічним чи ішемічним типом. Встановлено, що в крові хворих відбувається підвищення активності ВРП вже на початкових етапах процесу, у тому числі у хворих з ГПМК за ішемічним типом — на 5–7-му добу, за геморагічним типом — на 1–2-гу добу консервативної терапії. Характерним для обох типів судинної патології є зниження активності АОС, особливо ферментної. Проведення оперативного лікування частково забезпечує нормалізацію про- та антиоксидантного статусу хворих.

**Ключові слова:** судинне пошкодження головного мозку, перекисне окиснення ліпідів, супероксиддисмутаза, каталаза, загальна антиоксидантна активність.

**Вступ.** В наукових роботах доведена провідна роль змін про- та антиоксидантного статусу в патогенезі багатьох захворювань, в тому числі нейрогенної природи. В основі цих патофізіологічних механізмів лежить порушення функцій клітинних мембран [1, 2]. Внаслідок цього відбувається інтенсифікація генетичних змін, а відповідно, гормонального, імунного, ліпідного, білкового та енергетичного обміну, процесів кровотворення та транспортування крові. Все це є, безумовно, наслідком життєво важливої дисфункції кровоносних судин ЦНС [5]. Про- та антиоксидантна система однією з перших реагує на різноманітні стресорні патогенні чинники, а відтак, від її функціонування залежить подальший перебіг адаптаційних — захисних реакцій організму [7, 18]. В патогенезі судинного ураження головного мозку активація ВРП посідає провідне місце. Активні форми кисню (АФК), які утворюються під час ішемії, впливають на мембранні структури клітин та мітохондрії, зумовлюючи деструкцію, деенергізацію і навіть загибель нейронів [4, 14, 15, 17].

Активація ВРП та зниження активності АОС спричиняють такі патогенетичні зміни, як значне зниження вмісту каротиноїдів (за важкого стану — до нуля [10]), вивільнення пресинаптичними нервовими закінченнями цитокінів, зокрема, глутамату [1], посилення гідролізу фосфоліпаз. Це зумовлює утворення великої кількості перекисів та АФК (зокрема, гідроксильних радикалів з вираженою біоруйнівною здатністю); накопичення продуктів

ліпопероксидації (особливо після відновлення кровопостачання) і, як наслідок, деструкцію та деенергізацію мембранних структур клітин і мітохондрій та загибель нейронів [3, 12]. При цьому власна АОС організму неспроможна забезпечити захист головного мозку від дії пошкоджуючих чинників, а існуючий нейрохірургічний та фармакологічний курс лікування не завжди достатній для відновлення АОС та нормалізації ВРП.

Проведений порівняльний аналіз особливостей ВРП та стану АОС у хворих з ГПМК за ішемічним та геморагічним типом.

**Мета роботи:** вивчити стан процесів ВРП та АОС за різних видів судинного пошкодження головного мозку.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежені 123 хворих з судинними розладами, яким проведене нейрохірургічне або консервативне лікування. Чоловіків було 55%, жінок — 45%. Хворих віком до 40 років було 34 %, від 41 року до 60 років — 58%, старше 60 років — 8%. Стан хворих середньої тяжкості. Для порівняльного аналізу стану ВРП та про- та антиоксидантного статусу пацієнти розподілені на дві групи. До 1-ї групи включені 32 хворих з ГПМК за ішемічним типом, яким проведене тільки консервативне лікування; до 2-ї групи — 64 хворих з ГПМК за геморагічним типом, яким здійснене нейрохірургічне втручання та проведений курс післяопераційного медикаментозного лікування.

Стан хворих оцінювали за стандартними клінічними та інструментальними критеріями.

Біохімічні дослідження проводили до лікування, в період нейрохірургічного лікування та по його завершенні. Середні показники норми визначали у крові донорів. В роботі використовували венозну гепаринізовану кров. Для оцінки стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), ВРП та АОС застосовували методи:

- визначення рівня малонового діальдегіду (МДА) — одного з основних продуктів ПОЛ за вмістом ТБК-активних продуктів, використовуючи загальноприйнятий метод [13];

- визначення активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази — ключових ферментів АОС [9, 11];

- визначення інтенсивності індукованої хемілюмінесценції (ІХЛ) плазми крові [6], що дозволяє дати кількісну характеристику співвідношення про- та антиоксидантних складових процесу ПОЛ;

- визначення загальної антиоксидантної активності [8]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили, використовуючи критерій Ст'юдента-Фішера.

**Результати та їх обговорення.** Результати дослідження ПОЛ та АОС у хворих з різними типами судинних розладів до початку лікування наведені у табл. 1.

Як бачимо, в крові пацієнтів з ГПМК за геморагічним типом до лікування спостерігали значну активацію ПОЛ за показниками ТБК-активних речовин та ІХЛ. Навпаки, у пацієнтів з ішемічним ГПМК відзначали деяке зниження рівня ТБК-активних речовин і ХЛ. Це узгоджується з даними інших дослідників [13], які не виявили збільшення вмісту продуктів ПОЛ в період ішемії, проте, спостерігали виражену активацію ПОЛ під час реперфузії, коли ресурси АОС вже значною мірою вичерпані.

Результати дослідження ВРП та активності АОС в організмі пацієнтів з судинними розладами під час проведення нейрохірургічного й медикаментозного лікування та перед виписуванням, наведені у табл. 2, 3.

У хворих з ГПМК за ішемічним типом вміст ТБК-активних продуктів та інтенсивність ІХЛ, які при госпіталізації були навіть нижче за контрольні, значно збільшувались у початковий період лікування — на 5–7-му добу.

Дослідження стану АОС свідчило про поступове зниження усіх показників. Активність СОД, яка спочатку навіть перевищувала таку у донорів, поступово знизилась до 66%, а активність каталази була істотно (майже на 34%) зниженою протягом більшої частини лікувального періоду, що свідчило про послаблення фізіологічної АОС, тобто, ендогенної системи антиоксидантного захисту. Загальна активність АОС до та в період лікування була також істотно та достовірно знижена (становила 62,8% від такої в контролі), що підтверджувало ураження також неферментних АОС, які забезпечують стійкість головного мозку до гіпоксії та ішемії, що в подальшому супроводжувалося зниженням вмісту таких чинників антиоксидантного захисту, як  $\alpha$ -токоферол, аскорбінова кислота,  $\beta$ -каротин, глутатіон, які активно нейтралізують АФК. Наприкінці лікування (15–21-ша доба) показники ПОЛ та АОС (за винятком СОД) майже нормалізувались, хоча інтенсивність ІХЛ була незначно (на 12%) вищою за норму.

У хворих з ГПМК за геморагічним типом спостерігали істотну початкову активацію ПОЛ за показниками вмісту ТБК-активних продуктів (128%) та ІХЛ (153%) на фоні зниження загальної та ферментної активності АОС. Вплив нейрохірургічного втручання та загального курсу

Таблиця 1. Показники АОС та ПОЛ у крові хворих з різними типами судинних розладів

Показник	Величина показника в групах (M $\pm$ m)			
	контрольний (n=10-20)	1-й (n=32)	2-й (n=64)	з іншими судинними розладами (n=27)
ТБК-активні продукти, мкмоль/мл плазми	1,33 $\pm$ 0,05	1,15 $\pm$ 0,10	1,70 $\pm$ 0,20*	1,14 $\pm$ 0,14
Зміни показника відносно контролю, %		86,5	128,0	85,7
СОД, ум. од. екстинкції /мг білка за 10 хв	12,70 $\pm$ 1,03	11,71 $\pm$ 1,10	11,73 $\pm$ 0,49	13,2 $\pm$ 1,17
Зміни показника відносно контролю, %		92,0	92,0	104,0
Каталаза, мкат/л	15,61 $\pm$ 0,82	9,79 $\pm$ 0,92*	8,96 $\pm$ 0,53*	8,73 $\pm$ 0,81*
Зміни показника відносно контролю, %		63,0	57,0	56,0
Загальна активність АОС, %	43 $\pm$ 4,	28,25 $\pm$ 4,08*	35,98 $\pm$ 1,92*	38,9 $\pm$ 2,8*
Зміни показника відносно контролю, %		65,7	83,7	90,0
ІХЛ, імп./с	123 $\pm$ 12	109,6 $\pm$ 11,15	188,2 $\pm$ 14,4*	135,6 $\pm$ 13,1*
Зміни показника відносно контролю, %		89,0	153,0	110,0

Примітка: \* — різниця показників достовірна у порівнянні з такими у контролі (P<0,05)

Таблиця 2. Показники АОС та ПОЛ у хворих з ГПМК за ішемічним типом на етапах лікування

Показник	Величина показника (M±m)			
	в контрольній групі (n=10-20)	до лікування (n=32)	на початку лікування (5-7-ма доба) (n=16)	по завершенні курсу лікування (n=12)
ТБК-активні продукти, мкмоль/мл плазми	1,33±0,05	1,15±0,1	2,54±0,56*	1,39±0,12
Зміни показника відносно контролю, %		86,5	191,0	104,5
СОД, ум. од. екстинкції /мг білка за 10 хв	12,70±1,03	11,71±1,10	13,8±0,80	8,4±0,83*
Зміни показника відносно контролю, %		92,0	108,6	66,0
Каталаза, мкат/л	15,61±0,82	9,79±0,92*	9,79±0,82*	15,15±1,47
Зміни показника відносно контролю, %		63,0	62,7	97,0
Загальна активність АОС, %	43±4	28,25±4,08*	27±2,8*	42,4±3,8
Зміни показника відносно контролю, %		65,7	62,8	98,6
ІХЛ, імп./с	123±12	109,6±11,15	255,4±41,2*	138±14
Зміни показника відносно контролю, %		89,0	207,0	112,0

**Примітка:** \* — різниця показників достовірна у порівнянні з такими у контролі (P<0,05).

післяопераційної терапії у хворих з ГПМК за геморагічним типом показаний у табл. 3.

Підвищення активності ПОЛ (за показником ІХЛ), відзначене в крові пацієнтів з ГПМК за геморагічним типом до лікування, ще більш виражене після операції. Проведення післяопераційного курсу медикаментозного лікування, до якого включений  $\alpha$ -токоферол, в цілому справляло позитивний вплив на активність АОС, проте, не забезпечило її повної нормалізації.

Таким чином, дослідження ПОЛ у пацієнтів з ГПМК свідчило про суттєві розбіжності початкового стану та динаміки активності ВРП у хворих за різних типів судинної патології

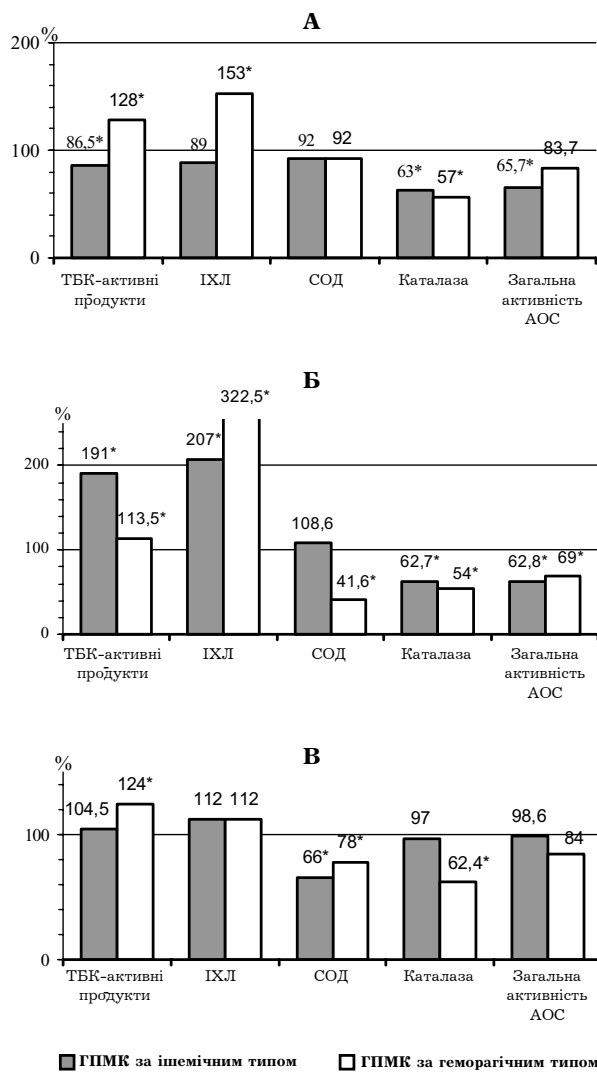
(див. рисунок). У пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом спостерігали деяке зниження рівня ТБК-активних речовин та ІХЛ. До закінчення лікування показники ПОЛ та АОС у цих хворих практично нормалізувались. У пацієнтів з ГПМК за геморагічним типом до лікування спостерігали істотну активацію ПОЛ, яка ще більш зростала після оперативного втручання та навіть під час подальшого медикаментозного лікування.

Ефективним засобом корекції стану ПОЛ у хворих цієї групи виявилась додаткова антиоксидантна терапія, яка включала аскорбінову кислоту, токоферол або комплекс Три Ві Плюс. Вона сприяла практично повній нормалізації

Таблиця 3. Показники АОС та ПОЛ у хворих з ГПМК за геморагічним типом на етапах лікування

Показник	Величина показника (M±m)			
	у контрольній групі (n=10-20)	до лікування (n=64)	після оперативного втручання (n=49)	після стандартного курсу лікування (n=22)
ТБК-активні продукти, мкмоль/мл плазми	1,33±0,05	1,70±0,2*	1,51±0,08*	1,65±0,15*
Зміни показника відносно контролю, %		128,0	113,5	124,0
СОД, ум. од. екстинкції /мг білка за 10 хв	12,70±1,03	11,73±0,49	5,28±0,8*	9,94±1,0*
Зміни показника відносно контролю, %		92,0	41,6	78,0
Каталаза, мкат/л	15,61±0,82	8,96±0,53*	8,43±1,23*	9,73±1,09*
Зміни показника відносно контролю, %		57,0	54,0	62,4
Загальна активність АОС, %	43±4	35,98±1,92	29,6±3,3*	36,1±4
Зміни показника відносно контролю, %		83,7	69,0	84,0
ІХЛ, імп./с	123±12	188,2±14,4*	396,57±43,5*	137,7±21,9
Зміни показника відносно контролю, %		153	322,5	112

**Примітка:** \* — різниця показників достовірна у порівнянні з такими у контролі (P<0,05).



**Показники АОС і ПОЛ у крові хворих з різними типами судинних розладів після госпіталізації (А), на 5-7-му добу (Б) та по закінченні курсу лікування (В), % відносно рівня у донорів; \* — дані достовірно відрізняються від таких у контролі (P<0,05).**

як АОС, так і ПОЛ у пацієнтів з ГПМК за геморагічним типом. Отримані дані корелюють з результатами клінічної оцінки стану пацієнтів.

**Висновки.** 1. Дослідження ПОЛ у пацієнтів з ГПМК свідчили про суттєві розбіжності початкового стану активності ВРП у хворих за різних типів судинної патології. У пацієнтів з ГПМК за геморагічним типом до лікування спостерігали істотну активацію ПОЛ, за ішемічним типом — деяке зниження рівня ТБК-активних речовин та ІХЛ.

2. Пік активності ПОЛ у хворих з ГПМК за ішемічним типом спостерігали на 5-7-му добу консервативного лікування; за геморагічним типом — у 1-2-гу добу після операції.

3. Для обох видів судинної патології характерні є помітне зниження активності АОС,

особливо ферментної, протягом усього періоду лікування з поступовим наближенням до норми.

4. Показники стану ВРП та АОС в крові хворих з судинним ураженням ЦНС можуть бути використані в клінічній практиці як діагностичний та прогностичний тест для визначення їх стану, а також як критерії ефективності лікування.

### Список літератури

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. акад. АМН Украины Ю.А. Зозули. — К.: Черныбыльинтеринформ, 1997. — 413 с.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
3. Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. — М.: Наука, 1982. — С.195-213.
4. Григлевски Р.Е. Участие свободных радикалов в превращениях эндотелиального простаглицлина и окиси азота // Новости фармации и медицины. — 1997. — Т.31, №1-2. — С.2-8.
5. Длигач Д.Л., Кулаев Б.С. Жизнь и сосуды. — М., 1989. — С.4-7.
6. Закарян А.К., Бабок Ю.В. Сверхслабые свечения в медицине и сельском хозяйстве. — М., 1974. — С.83-88.
7. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: Знание-М, 2000. — 344 с.
8. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопропротеидов // Лаб. дело. — 1998. — №5. — С.59-62.
9. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С.16-19.
10. Кузин В.М., Колесникова Т.И. Значение каротиноидов в формировании компенсаторных реакций организма при гипоксии // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1987. — Т.87, №1. — С.42-46.
11. Матюшина Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при её хроническом поражении // Лаб. дело. — 1991. — №7. — С.16-19.
12. Семченко В.В., Полуэктов Л.В., Конвай В.Д. Роль перекисного окисления липидов в повреждении нейронов мозга при ишемии и в постишемическом периоде // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1983. — Т.96, №7. — С.12-14.
13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С.66-68.

14. Царенко С.В., Крылов В.В. Церебральное перфузионное давление и вторичная ишемия головного мозга // Нейрохирургия. — 1998. — №1. — С.57–62.
15. Beckman I.S., Chen J., Ishiropoulos H. et al. Oxidative chemistry of peroxynitrite // *Methods Enzymol.* — 1994. — V.233. — P.229–240.
16. Bromont C. et al. Increased lipid peroxidation in vulnerable brain regions after transient forebrain ischemia in rats // *Stroke.* — 1989. — V.20, N7. — P.918–924.
17. Huie E., Padmajo S. The reaction of NO with superoxide // *Free Radic. Res. Commun.* — 1993. — V.8. — P.195–199.
18. Lasarewich J.W., Salinska E., Wroblewska J.T. Hypoxia and ischemia of CNS: Basic and applied aspects. — Berlin, 1992. — V.1. — P.9–13.

**Динамика изменений состояния свободнорадикального перекисления, про- и антиоксидантного статуса при разных видах сосудистого поражения головного мозга**

*Сутковий Д.А., Цимейко О.А., Макарова Т.А., Гук А.П., Троян О.І., Сутковий А.Д.*

В условиях дестабилизации про- и антиоксидантного статуса происходят существенные изменения состояния сосудистого аппарата ЦНС, что обуславливает выраженные нарушения функционирования ткани головного мозга. В основу работы был положен вопрос изучения состояния свободнорадикального перекисления и активности антиоксидантной системы у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по

геморрагическому или ишемическому типу. Установлено, что в крови больных всех групп происходит повышение перекисно-окислительной активности уже в начальных этапах процесса, в том числе у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу — на 5–7-е сутки, по геморрагическому — в 1–2-е сутки консервативной терапии. Характерным для обоих типов сосудистой патологии является снижение антиоксидантной, особенно ферментной активности. Проведение оперативного лечения способствует частичной нормализации про- и антиоксидантного статуса больных.

**Free radicals level, antioxidative activity changes dynamic in patients with different brain vessels damage**

*Sutkovoy D. A., Tsimeiko O.A., Makarova T.A., Guk A.P., Troyan A.I., Sutkovoy A.D.*

Under the conditions of pro- and antioxidative status destabilization considerable changes of brain vessels were observed, which caused serious breaks of blood circulation in the brain. The main subject of our study was the pro- and antioxidant activity state evaluation in patients with acute break of brain blood circulation of hemorrhagic and ischemic type. The oxidant activity increase already on the first stages of the process was established. In the patients with acute disturbance of blood circulation of ischemic type, the oxidant activity increased on 5–7<sup>th</sup> day of therapy, while in the case of hemorrhagic type — on 1<sup>st</sup>–2<sup>nd</sup> days. Both types of vascular pathology were characterized through decreased level of antioxidant, especially fermentative, activity. Neurosurgical intervention partially normalized the pro- and antioxidant status of the patients.

**Коментар**

*до статті Суткового Д.А. та співавторів "Динаміка змін стану вільнорадикального перекиснення, про- та антиоксидантного статусу за різних видів судинного ураження головного мозку"*

Основна увага в роботі приділена стану перекисно-окисних процесів, які, як сьогодні доведено, лежать в основі розвитку та перебігу різних патологічних процесів, що виникають при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним та геморагічним типом. Висвітлені питання біохімічних змін регуляції судинного русла, які за умови дестабілізації про- та антиоксидантного статусу спричиняють виражені розлади функцій центральної нервової системи.

З огляду на отримані результати, слід додатково відзначити, що лікування ГПМК повинне бути комплексним та індивідуалізованим, а не обмежуватися стандартними схемами.

Серед побажань, які потребують доопрацювання, можна вказати наступні. Авторами не відображені строки виконання оперативного втручання з моменту виникнення ГПМК, не проаналізований стан перекисно-окисних процесів залежно від строків виникнення ГПМК та госпіталізації хворих до спеціалізованого нейрохірургічного стаціонару, що є не менш важливим під час визначення прогнозу захворювання. При оцінці корекції стану перекисного окиснення ліпідів автори підкреслюють ефективність додаткової антиоксидантної терапії, проте, доцільним було б провести аналіз медикаментозного лікування в його повному обсязі, включаючи судинну, протинабрякову терапію, симптоматичне, фізіотерапевтичне лікування, гіпербаричну оксигенацію та чітко зазначити дози препаратів.

В основному робота цікава, вносить корективи в лікування хворих з ГПМК як за ішемічним, так і за геморагічним типом. Вказана тематика потребує детального дослідження та аналізу з подальшим реальним впровадженням як методу прогнозування та оптимізації лікувальної тактики у хворих з ГПМК.

*В.В. Мороз, канд. мед. наук,  
мол. наук. співроб., лікар-нейрохірург клініки судинної нейрохірургії  
Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України*