

## Оригінальна стаття

УДК 616.831-005-036.11-074/-078:061:615.03

**Мінов С.В., Міроненко О.В., Пархоменко О.В., Журахівський О.Ю.**

Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №1, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

### **Зміни вмісту церулоплазміну та малонового діальдегіду у хворих при порушенні кровообігу головного мозку**

**Мета.** Дослідити роль церулоплазміну та малонового діальдегіду (МДА) в патогенезі гепатоцеребральної дистрофії. Зміни концентрації МДА в сироватці крові свідчили про збільшення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і пригнічення системи антиоксидантного захисту.

**Матеріали і методи.** Обстежені 30 хворих, у яких гостре порушення кровообігу (ГПК) головного мозку (ГМ) за геморагічним типом виникло внаслідок розриву мішкоподібних аневризм судин ГМ різної локалізації. У 1-й групі хворим до комбінованої терапії додавали препарат «Цитофлавін», у 2-й групі — проводили тільки комбіновану терапію.

**Результати.** Вміст церулоплазміну збільшувався в усі строки спостереження при застосуванні препарату «Цитофлавін» і наближався до такого в нормі, на відміну від показників після комбінованої терапії, що свідчило про порушення енергетичного обміну. Концентрація МДА значно збільшувалась навіть у порівнянні з такою у ранні строки дослідження, що свідчило про зрив компенсаторних можливостей забезпечення гомеостазу, чого не спостерігали при використанні «Цитофлавіну».

**Висновки.** Застосування препарату «Цитофлавін» сприяє відновленню вмісту церулоплазміну в ранні та середні строки спостереження з збереженням цих показників у віддаленому періоді. Під впливом препарату «Цитофлавін» вміст МДА наближався до норми у середні та віддалені строки дослідження.

**Ключові слова:** гостре порушення кровообігу головного мозку, церулоплазмін, малоновий діальдегід, цитофлавін.

**Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №1. — С. 55-58.**

Надійшла до редакції 25.09.14. Прийнята до публікації 13.02.15.

**Адреса для листування:** Мінов Сергій Вікторович, Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №1, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: reanimation-1ins@yandex.ua

**Вступ.** Одним з актуальних питань сучасної медицини є лікування наслідків гострого порушення кровообігу (ГПК) головного мозку (ГМ) за геморагічним типом, що виникає внаслідок спонтанних крово-вививів при гіпертонічних кризах, розриві аневризми судин ГМ тощо. Вираженість патологічного процесу визначає тяжкість стану пацієнтів та фізіологічні зміни гомеостазу організму. Так, при ГПКГМ за геморагічним типом у пацієнтів порушується загальний стан, що спричиняє порушення свідомості, неврологічний дефіцит у вигляді парезу або плегії, зниження або підвищення сухожильних та періостальних рефлексів, зниження больової чутливості. Можливі порушення життєвих функцій, що супроводжується розладами метаболічних процесів в організмі хворого.

При виникненні внутрішньомозкових гематом формуються зони ураження: ядро некрозу, некроз (синдром масляної плями) та зона ішемічної напівтіні. Ішемія виникає при порушенні кровозабезпечення в ураженій ділянці ГМ внаслідок гіпоксії. Гіпоксія зумовлює суттєві порушення метаболізму і функції клітин, а саме недостатню енергопродукцію в мітохондріях, що спричиняє ще більші порушення енергопродукції [1].

Цитофлавін — це комбінований препарат, що складається з двох метаболітів — бурштинової кислоти та рибоксину, а також двох коферментів вітамінів рибофлавіну мононуклеотиду — вітаміну B<sub>2</sub>, нікотинаміду — вітаміну PP [2].

За тривалого лікування тяжко хворих після ГПКГМ за геморагічним типом в умовах відділення інтенсивної терапії часто виникає нейроінфекція, що супроводжується підвищенням температури тіла хворого та змінами білково-клітинної дисоціації у спинномозковій рідині. За даними літератури, застосування препарату «Цитофлавін» сприяло зменшенню вираженості патологічних процесів та відновленню клінічних і лабораторних показників [3, 4]. При гострому патологічному процесі після травми, інсульту, при гострому запальному процесі концентрація аденозиніну в нейронах збільшувалась майже у 100 разів у порівнянні з такою в нормі [5]. A1 рецептори зменшують ексайтотоксичний вплив у ЦНС, пригнічують адгезивно-запальні реакції та проліферативні процеси, інтенсивність апоптозу [6] внаслідок вивільнення фактору росту нервових клітин (NGF), що зумовлює збереження нейронів при гіпоксії [7]. Рецептори аденозинергічних систем пригнічують запальну відповідь

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній — у кольорі.

лейкоцитів та клітин глії, обмежують активність дії цитокінів. Стимуляція А-2В рецепторів попереджає запальні реакції в судинах легень та інших органів. А-3 рецептори підсилюють апоптоз в гліальних клітинах, утворюючи зону пенумбри [8]. Стимуляція А-3 рецепторів зумовлює адгезивні й проліферативні реакції [9]. Препарат «Цитофлавін» справляє позитивний вплив шляхом дії на активність всіх підтипів рецепторів: А1, А-2А, А-2В, А-3 [8]. Поєднання компонентів препарату підсилює його дію, адже бурштинова кислота є основним субстратом циклу Кребса під час оксидазного та дегідрогеназного окиснення. Рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>) забезпечує перебіг реакцій, що регулюються флавіновими коферментами, нікотинамід (вітамін РР) — є прекурсором коферментів дегідрогеназ (НАД+ і НАДФ+) [8]. Застосування препарату «Цитофлавін», за даними клінічних досліджень [10, 11], сприяло зменшенню тривалості лікування хворих у відділеннях інтенсивної терапії після операції та загальної летальності. Зменшувалася частота виникнення неврологічного дефіциту, зокрема, афазії, дизартрії тощо [12].

Препарат сприяв збільшенню споживання кисню тканинами та справляв позитивний вплив на показники гемодинаміки, функції легень та когнітивні функції ГМ [3].

В комплексі лікування важливе значення має дослідження вмісту церулоплазміну та МДА.

Церулоплазмін — це білок, що містить мідь α<sub>2</sub>-глобулінової фракції плазми крові. Вперше виявлений та виділений К. Хольмбергом та К. Лауреллем у 1948 р.

Церулоплазмін має слабокаталітичну активність, окиснює поліаміни, поліфеноли та аскорбінову кислоту, бере участь у кровотворенні, транспортуванні міді. Це металопротеїд плазми крові, має властивість окиснювального ферменту; зменшення концентрації церулоплазміну в плазмі крові відіграє важливу роль у патогенезі гепатоцеребральної дистрофії [13].

Внаслідок ішемічних процесів у ГМ, що виникають після геморагічного крововиливу, відбувається активація вільнорадикальних процесів, це спричиняє оксидантний стрес, який є механізмом ушкодження тканини, активації вільнорадикального окиснення крові, а саме ПОЛ. Під впливом фізіологічних та патологічних процесів змінюється інтенсивність процесів ПОЛ, зокрема, вторинного продукту окиснення — МДА [14].

Збільшення концентрації МДА у сироватці крові свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ і зрив системи антиоксидантного захисту [15].

**Метою** дослідження було виявлення у хворих при ГПКГМ за геморагічним типом змін концентрації церулоплазміну та МДА у сироватці крові та порівняння їх після медикаментозної корекції з включенням препарату «Цитофлавін».

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежені 30 хворих, у яких виявлене ГПКГМ за геморагічним типом внаслідок розриву мішкоподібних аневризм судин ГМ різної локалізації. Хворі розподілені на дві групи. У 1-й групі хворим до комбінованої терапії додавали препарат «Цитофлавін», у 2-й групі — проводили тільки комбіновану терапію.

Концентрацію церулоплазміну досліджували за методом Равіна [16], МДА — за методом В.П. Гаврилова

[17]. Контроль лабораторних показників проводили на 5, 14-ту та 22-гу добу.

Достовірність результатів дослідження оцінювали за U-критерієм Манна-Уїтні.

Препарат «Цитофлавін» вводили шляхом внутрішньовенних інфузій у 5% розчині глюкози впродовж 2 тиж, починаючи з 1-ї доби після оперативного втручання двічі на добу в дозі 0,25 мл/кг маси тіла.

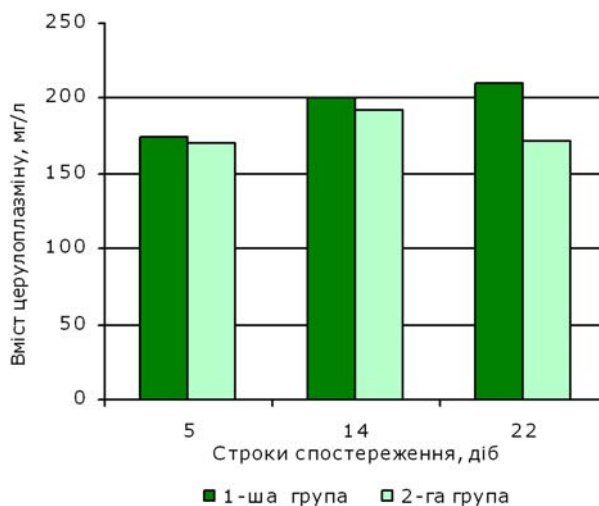
**Результати та їх обговорення.** Через 5 діб вміст церулоплазміну у хворих 1-ї групи становив у середньому (172,7±10,0) мг/л, у 2-й групі — (160,6±9,0) мг/л. За U-критерієм Манна-Уїтні різниця достовірна (p<0,05) (**рис. 1**).

Через 14 діб рівень церулоплазміну збільшувався в обох групах: у хворих 1-ї групи — до (187,7±8,2) мг/л, 2-ї групи — до (181,8±6,2) мг/л, різниця достовірна (p<0,05). На 22-гу добу вміст церулоплазміну в 1-й групі збільшувався до (216,0±2,4) мг/л, у 2-й групі — до (172,6±3,2) мг/л, різниця достовірна (p<0,05).

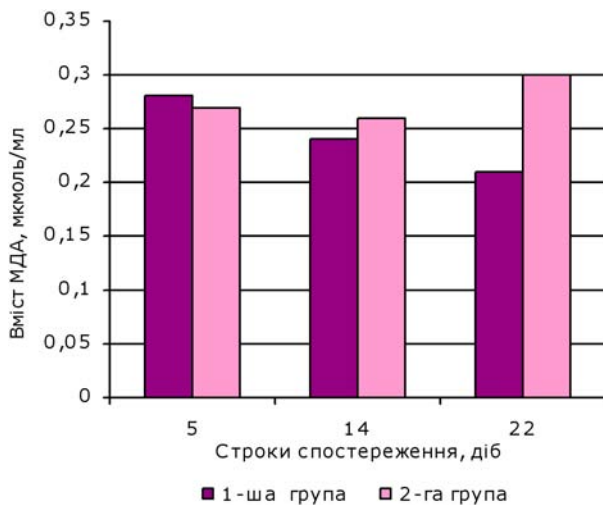
На 22-гу добу дослідження після застосування препарату «Цитофлавін» вміст церулоплазміну збільшувався у середньому в 2,76 разу у порівнянні з таким у 2-й групі, зважаючи на те, що більшість показників перебували у межах фізіологічної норми.

Вміст ТБК-активних продуктів (МДА) через 5 діб дослідження у хворих 1-ї групи становив у середньому (0,28±0,01) мкмоль/мл, у 2-й групі — (0,27±0,01) мкмоль/мл, за U-критерієм Манна-Уїтні різниця достовірна (p<0,05) (**рис. 2**). Через 14 діб в 1-й групі відзначали зменшення показника до (0,238±0,01) мкмоль/мл, у 2-й групі — до (0,26±0,01) мкмоль/мл (p<0,05). Через 22 доби вміст МДА у 1-й групі продовжував зменшуватись до (0,21±0,01) мкмоль/мл, на відміну від 2-ї групи, де він збільшувався до (0,3±0,01) мкмоль/мл, різниця достовірна (p<0,05).

**Результати та їх обговорення.** Збільшення вмісту церулоплазміну спостерігали в усі строки дослідження при застосуванні препарату «Цитофлавін» до верхньої межі норми на відміну від цього показника у 2-й групі, де він збільшувався у ранні та середні строки та значно зменшувався до нижньої межі — у віддаленому періоді, що свідчило про значне зменшення компенсаторних можливостей організму,



**Рис. 1.** Вміст церулоплазміну у хворих досліджуваних груп.



**Рис. 2.** Вміст МДА у досліджуваних хворих.

пов'язане з порушенням енергетичного обміну. У пацієнтів відзначено тенденцію до зменшення рівня церулоплазміну у гострому періоді захворювання до нижньої межі норми і менше, проте, середні значення наближені до нижньої межі норми. Встановлено закономірність зниження рівня церулоплазміну в усіх хворих на ранніх етапах лікування (до 5-ї доби) з більш інтенсивним підвищенням — після застосування «Цитофлавіну».

Через 5 діб в 1-й групі відзначали збільшення вмісту МДА на відміну від такого у 2-й групі, що може свідчити про активацію метаболічних процесів — на початку лікування та збільшення утворення продуктів метаболічного обміну з поступовим зменшенням через 14 діб після застосування «Цитофлавіну» у порівнянні з таким під впливом тільки комбінованої терапії. У віддаленому періоді в 1-й групі цей показник зменшувався до норми, на відміну від такого у хворих 2-ї групи, у яких вміст МДА значно збільшувався навіть у порівнянні з таким у ранні строки спостереження, що свідчило про зрив компенсаторних можливостей забезпечення гомеостазу. Аналізуючи вміст церулоплазміну та МДА, встановлене закономірне погіршення цих показників у віддалені строки (через 22 доби) у хворих 2-ї групи, що слід розцінювати як зрив компенсації, чого не спостерігали при застосуванні «Цитофлавіну».

Таким чином, застосування препарату «Цитофлавін» сприяє більш вираженому відновленню вмісту церулоплазміну у ранні та середні строки дослідження з збереженням цих показників у віддаленому періоді.

Під впливом препарату «Цитофлавін» вміст МДА наближався до норми у середні та віддалені строки дослідження.

## Список літератури

1. Цитофлавін в корекції гомеостазу у пацієнтів в остром періоді політравми / В.В. Никонов, А.Ю. Павленко, А.В. Белецкий, В.И. Кривокозов // Медицина неотлож. состояний. — 2012. — №1(40). — С. 47-51.
2. Применение препарата Цитофлавін в неврологии: пособие для врачей. — СПб., 2008. — 24 с.
3. Исаков В.А. Новый нейрцитопротектор цитофлавін в терапии нейроинфекции / В.А. Исаков, Г.С. Архипов, Ю.В. Аспель // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. — 2003. — №1-2. — С.105-109.
4. Цитофлавін: сб. науч. статей (2006-2007). — СПб., 2008. — 168 с.
5. Rudolphi K. Modulation of neuronal and glial cell function by adenosine and neuroprotection in vascular dementia / K. Rudolphi, P. Schabert // Behav. Brain Res. — 1997. — V.83. — P.123-128.
6. Ca<sup>2+</sup>-dependent reduction of glutamate aspartate transporter GLAST expression in astrocytes by P2X receptor-mediated phosphoinositide 3-kinase signaling / Y.P. Liu, C.S. Yang, M.C. Chen, S.H. Sun, S.F. Tzeng // J. Neurochem. — 2010. — V.113, N1. — P.213-217.
7. Hasko G. Adenosine receptor signaling in the brain immune system / G. Hasko, P. Pacher, E. Sylvester // Trend Pharmac. Sci. — 2005. — V.26, N10. — P.511-516.
8. Афанасьев В.В. Особенности применения цитофлавіна в современной клинической практике / В.В. Афанасьев, И.Ю. Лукьянова. — СПб., 2010. — 80с.
9. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. — М.: Элби, 2007. — С.58-93.
10. Юденкова О.А. Применение цитофлавіна в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии / О.А. Юденкова, В.А. Жуков // Врач. — 2006. — №5. — С.67-70.
11. Климанцев С.А. Догоспитальная нейрцитопротекция / С.А. Климанцев, В.В. Афанасьев, И.Ю. Лукьянова // Материалы V Всерос. конф. врачей скорой мед. помощи (симпозиум по глиатилину). — СПб., 2009.
12. Румянцева С.А. Нейропротективная терапия ишемии мозга / С.А. Румянцева // Материалы науч.-практ. конф. «Лечение ишемии мозга». — М., 2001. — С.32-36.
13. Ващенко В.И. Психофармакология и биологическая наркология / В.И. Ващенко, Т.Н. Ващенко. — 2006. — Т.6, №3. — С.1254 -1269
14. Тюкавкина Н.А. Биоорганическая химия / Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков // 4-е изд. — М.: Дрофа, 2005. — 544 с.
15. Банкова В.В. Роль малонового диальдегида в регуляции перекисного окисления липидов в норме и патологии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Банкова В.В.; АМН СССР, Ин-т питания. — М., 1990. — 38 с.
16. Методы клинических лабораторных исследований; под ред. проф. В.С. Камышикова. — М.: МЕДпресс-ин форм, 2013. — 6-е изд. — 736 с.
17. Гаврилов В.Г. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Г. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. — 1987. — №1. — С.118-121.

**Минов С.В., Мироненко Е.В., Пархоменко А.В., Жураховский А.Ю.**

Отделение интенсивной терапии и анестезиологии №1, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

**Изменение содержания церулоплазмينا и малонового диальдегида у больных при нарушении кровообращения головного мозга**

**Цель.** Изучить роль церулоплазмينا и малонового диальдегида в патогенезе гепатоцеребральной дистрофии. Изменения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови свидетельствуют о повышении интенсивности перекисного окисления липидов и срыве системы антиоксидантной защиты.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 больных, у которых острое нарушение кровообращения головного мозга по геморрагическому типу возникло вследствие разрыва мешотчатых аневризм сосудов головного мозга различной локализации. В 1-й группе больным к комбинированной терапии добавляли препарат «Цитофлавин», во 2-й группе — проводили только комбинированную терапию.

**Результаты.** Содержание церулоплазмينا увеличивалось во все сроки наблюдения при применении препарата «Цитофлавин» и приближалось к таковому в норме в отличие от показателей после комбинированной терапии, что свидетельствовало о нарушении энергетического обмена. Концентрация малонового диальдегида значительно увеличивалась даже по сравнению с таковой в ранние сроки исследования, что свидетельствовало о срыве компенсаторных возможностей обеспечения гомеостаза, чего не наблюдали при применении «Цитофлавина».

**Выводы.** Применение препарата «Цитофлавин» способствовало восстановлению содержания церулоплазмينا в ранние и средние сроки наблюдения с сохранением этих показателей в более отдаленном периоде. Под влиянием препарата «Цитофлавин» содержание малонового диальдегида приближалось к таковому в норме в средние и отдаленные сроки исследования.

**Ключевые слова:** острое нарушение кровообращения головного мозга, церулоплазмин, малоновый диальдегид, цитофлавин.

Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №1. — С. 55-58.

Поступила в редакцию 25.09.14. Принята к публикации 13.02.15.

**Адрес для переписки:** Минов Сергей Викторович, Отделение интенсивной терапии и анестезиологии №1, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: reanimation-1ins@yandex.ua

**Minov S.V., Mironenko O.V., Parkhomenko O.V., Zhurahivskiy O.U.**

1<sup>st</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

**Changes of ceruloplasmin and malonic dialdehyde level in patients with cerebral circulatory disorders**

**The purpose.** To study role of ceruloplasmin and malonic dialdehyde in pathogenesis of hepatocerebral dystrophy. Changes of malonic dialdehyde concentration in the blood serum indicate the increase of lipid peroxidation intensity and failure of antioxidant protection system.

**Materials and methods.** 30 patients with acute hemorrhagic cerebral circulatory disorders caused by saccular aneurysms rupture with different localization were examined. Patients in the 1<sup>st</sup> group received combined therapy and Citoflavin, in the 2<sup>nd</sup> group — received just combined therapy.

**Results.** Ceruloplasmin level increased in all terms of observation in patients who received Cytoflavin and approached to normal as opposed to indicators after combined therapy, indicating energy metabolism disorders. Malonic dialdehyde concentration significantly increased, even in comparison with early stages of the study, indicating a failure of homeostasis compensatory possibilities, which was not observed at Cytoflavin application.

**Conclusions.** Cytoflavin use contributed to normalization of ceruloplasmin level in the early and middle periods of observation with preservation of these indicators in a remote period. Under the influence of Citoflavin level of malonic dialdehyde was close to normal in the medium and remote periods of the study.

**Key words:** acute cerebral circulatory disorders, ceruloplasmin, malonic dialdehyde, cytoflavin.

Ukr Neyrokhir Zh. 2015; 1: 55-8.

Received, September 25, 2014. Accepted, February 13, 2015.

**Address for correspondence:** Sergiy V. Minov, 1<sup>st</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, 32 Platona Mayborody St., Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: reanimation-1ins@yandex.ua