

Изменение резистентности к гипоксии в условиях хронической ишемии головного мозга

Антипенко Е.А., Густов А.В.

The change in the hypoxia resistance at chronic cerebral ischemia

Antipenko Ye.A., Gustov A.V.

Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

© Антипенко Е.А., Густов А.В.

Гипоксия и связанная с ней избыточная активация свободнорадикального окисления являются непосредственной причиной повреждения клеток при ишемии головного мозга. Устойчивость к гипоксии и оксидантному стрессу – один из основных показателей адаптации организма и центральной нервной системы к условиям хронической ишемии.

В работе исследуется устойчивость к гипоксии и состояние антиоксидантной системы глутатиона на разных стадиях хронической ишемии головного мозга. Обследовано 310 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией первой (100 человек), второй (105 человек) и третьей (105 человек) стадий в возрасте от 35 до 55 лет.

Показано, что при хронической ишемии головного мозга снижается устойчивость к гипоксии и оксидантному стрессу. Средние показатели устойчивости к гипоксии и функциональной активности антиоксидантной системы глутатиона на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии отражают стадийность общего адаптационного синдрома при цереброваскулярной недостаточности.

Hypoxia and its related oxidate stress are the direct cause of the neural damage due to chronic cerebral ischemia. Resistance to hypoxia and oxidate stress is the main marker of the human and brain adaptation to chronic ischemia.

Hypoxia resistance and the condition of the glutation antioxidant system in the difference stages of chronic cerebral ischemia was investigated in this study. 310 patients from 35 to 55 years with the first (100 persons), second (105 persons) and third stages (105 persons) of chronic cerebrovasculare insufficiency were examined.

Decreasing of the hypoxia resistance and resistance to oxidate stress at chronic cerebral ischemia was shown. The average figure of hypoxia resistance and functional activity of the glutation system at the different stages of the chronic cerebral ischemia shows the course of the general adaptive syndrome.

Введение

Гипоксия как типовой патологический процесс лежит в основе многих нозологических форм. Наиболее уязвимой мишенью для гипоксии является головной мозг, что связано с особенностями его метаболизма [7]. В клинической практике гипоксия мозга чаще всего связана с недостаточностью мозгового кровообращения. Известно, что при одинаковой степени дефицитарности мозгового кровотока выраженность энцефалопатии может быть различной. Наиболее

ярко этот феномен проявляется при хронической ишемии головного мозга. Ряд экспериментальных работ показывает, что различный уровень адаптационного резерва головного мозга обусловлен не только индивидуальными возможностями пластичности нервной ткани, но и с индивидуальной устойчивостью к гипоксии [2, 6]. Именно гипоксия и связанная с ней избыточная активация свободнорадикального окисления выступают непосредственной причиной повреждения клеток при ишемии головного мозга.

Устойчивость к гипоксии (УГ) и оксидантно-му стрессу — один из основных показателей адаптации организма и центральной нервной системы к условиям хронической ишемии [4, 5]. Этот маркер адаптационного процесса широко применяется в спортивной медицине, при оценке уровня адаптации в условиях высокогорья, при оценке состояния здоровья военнослужащих и мигрантов [1, 4]. Однако отсутствуют исследования, прослеживающие изменение устойчивости к гипоксии по мере прогрессирования хронической ишемии мозга (ХИМ).

Цель настоящего исследования — оценить устойчивость к гипоксии и оксидантному стрессу на разных стадиях ХИМ.

Материал и методы

Обследовано 310 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) первой (100 человек), второй (105 человек) и третьей (105 человек) стадий в возрасте от 35 до 55 лет (средний возраст $(47,7 \pm 5,8)$ года). Среди пациентов было 198 женщин и 112 мужчин. Диагноз устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями и подтверждался данными нейровизуализации.

Критериями исключения служили: заболевания бронхолегочной системы; соматическая патология в стадии декомпенсации, психические заболевания; грубый когнитивный дефицит, затрудняющий проведение тестов на устойчивость к гипоксии; острый и ранний восстановительный период инсульта.

Устойчивость к смешанной гипоксии и гиперкапнии оценивали с помощью пробы Штанге, при которой определяется время произвольной задержки дыхания (ВПЗД) в секундах на вдохе; и пробы Генчи, оценивающей ВПЗД на выдохе. Полученные результаты сравнивали с возрастной нормой.

Для оценки функциональных возможностей антиоксидантной защиты исследовали состояние системы глутатиона эритроцитов. Определялся уровень общего, восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах периферической крови по методике Вудворта—Фрэй.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Biostat (Glantz S.A., 1998) с применением непараметрических методов дисперсионного анализа для независимых групп.

Результаты и обсуждение

Результаты определения ВПЗД в сравниваемых группах представлены в табл. 1.

Возрастная норма была определена при обследовании 56 здоровых добровольцев в возрасте от 35 до 55 лет (средний возраст $(45,8 \pm 6,1)$ года) и составила $(44,4 \pm 3,7)$ с в пробе Штанге и $(30,4 \pm 4,0)$ с в пробе Генчи. Эта же группа являлась контрольной при определении уровня глутатиона эритроцитов.

По данным И.Б. Заболотских (1993), ВПЗД в пробе Штанге менее 30 с свидетельствует о низкой толерантности к гипоксии, от 35 до 55 с — умеренно сниженной, свыше 60 — высокой УГ.

У всех пациентов с ХИМ УГ была снижена по сравнению с возрастной нормой и соответствовала уровню низкой толерантности (ВПЗД в пробе Штанге менее 30 с). Следует отметить, что возрастная норма в исследовании соответствовала уровню умеренно сниженной толерантности к гипоксии по И.Б. Заболотских, что, по-видимому, связано с возрастными изменениями неспецифической резистентности организма в исследуемой группе. Различия между контрольной группой и больными ДЭ всех трех стадий были статистически значимыми. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Краскала—Уоллиса, проводилось множественное сравнение по критерию Дана.

Показатели проб на УГ различались на разных стадиях ДЭ. При первой стадии УГ приближается к уровню умеренно сниженной. Самая низкая устойчивость к гипоксии выявлена при второй стадии ДЭ. При третьей стадии толерантность к гипоксии остается низкой, но немного повышается относительно второй стадии. Это отличие не является статистически значимым, но отчетливая однонаправленная тенденция в обеих пробах позволяет говорить о клинической значимости изменения. Таким

образом, создается впечатление, что УГ, резко снижаясь во второй стадии, начинает повышаться в третьей, хотя, по имеющимся в литературе данным, степень гипоксии мозга и связанного с ней свободнорадикального окисления нарастает по мере прогрессирования ХИМ [3, 8, 10].

Состояние антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов на разных стадиях ХИМ представлено в табл. 2.

Таблица 1

Результаты проб на устойчивость к гипоксии при ХИМ (M ± δ)

| Группа | ВПЗД в пробе Штанге, с | p | ВПЗД в пробе Генчи, с | p |
|-------------------|------------------------|-------|-----------------------|-------|
| Контрольная | 44,4 ± 3,7 | — | 30,4 ± 4,0 | — |
| ДЭ первой стадии | 33,8 ± 6,9 | 0,05 | 24,5 ± 4,2 | 0,01 |
| ДЭ второй стадии | 23,9 ± 3,8 | 0,007 | 17,7 ± 2,1 | 0,008 |
| ДЭ третьей стадии | 25,0 ± 3,5 | 0,008 | 18,6 ± 2,4 | 0,01 |

Таблица 2

Состояние системы глутатиона при ХИМ (M ± σ)

| Группа | Общий глутатион, мг% | Отличие от контрольной группы, p | Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона, мг% | Отличие от контрольной группы, p |
|-------------------|----------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| Контрольная | 147,8 ± 45,4 | — | 26 | — |
| ДЭ первой стадии | 103,5 ± 37,58 | 0,09 | 1,6 | 0,001 |
| ДЭ второй стадии | 95,07 ± 30,91 | 0,03 | 5,4 | 0,001 |
| ДЭ третьей стадии | 77,06 ± 20,4 | 0,01 | 1,1 | 0,001 |

По мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности отмечается уменьшение содержания общего глутатиона, что свидетельствует об истощении этой буферной системы. Более информативным является показатель соотношения восстановленного и окисленного глутатиона, который отражает функциональную состоятельность данного механизма антиоксидантной защиты. При первой стадии ДЭ происходит значительная активация глутатионового звена антиоксидантной системы, что приводит к трансформации восстановленного глутатиона в окисленный. Во второй стадии его активность несколько снижается, но соотношение восстановленного и окисленного глутатиона тем не менее значимо отличается от нормального уровня. Возможно, на второй стадии большую роль играют другие пути антиоксидантной защиты. При третьей стадии происходит резкое падение уровня восстановленного глутатиона, что в сочетании со значительным снижением общего глутатиона указывает на истощение резервов антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов. Следует уточнить, что исследовалось лишь одно звено антиоксидан-

ной защиты, что объясняет отличие полученных результатов от данных других авторов, показывающих линейное снижение антиоксидантной активности по мере прогрессирования ХИМ [5, 8]. Необходимо также учитывать и возрастные особенности исследуемых групп, так как в данной работе наблюдали пациентов среднего возраста, а большинство исследований проводилось среди пациентов старшей возрастной категории.

По мнению авторов, устойчивость к гипоксии и оксидантному стрессу на разных стадиях ХИМ соотносится с фазами общего адаптационного синдрома по Г. Селье.

Первая стадия ДЭ соответствует фазе активации общего адаптационного синдрома, при этом сохранена достаточная чувствительность центральных и периферических хеморецепторов и повышена активность симпатoadреналовой системы, что обуславливает некоторое снижение ВПЗД и активацию антиоксидантной системы глутатиона.

При второй стадии ДЭ адаптационный процесс переходит в фазу резистентности с наибольшей активностью гипофизарно-надпочечни-

Антипенко Е.А., Густов А.В. Изменение резистентности к гипоксии в условиях хронической ишемии головного мозга

ковой оси и высокой чувствительностью центральных и периферических хеморецепторов, что приводит к резкому снижению ВПЗД. В процесс антиоксидантной защиты вовлекаются все звенья эндогенной антиоксидантной системы.

В третьей стадии ДЭ происходит истощение адаптационных механизмов, уменьшается реактивность рецепторного и рефлекторного аппарата, в связи с чем ВПЗД увеличивается по сравнению со второй стадией. Состояние системы глутатиона в этой стадии свидетельствует об истощении резервов антиоксидантной защиты.

Следует отметить, что вышеописанные закономерности действительно для средних показателей по группам и не являются абсолютными. Так, примерно в 10% случаев у пациентов с первой стадией ДЭ отмечалось истощение механизмов антиоксидантной защиты системы глутатиона и выраженное уменьшение УГ. Все эти пациенты страдали гипертонической болезнью. Известно, что при гипертонической болезни изменяется устойчивость к оксидантному стрессу [11].

У 5% больных ДЭ третьей стадии обнаруживалась достаточно высокая функциональная активность антиоксидантной системы глутатиона и умеренно сниженная УГ. Это говорит о том, что адаптационный процесс имеет индивидуальные особенности, не всегда соотносимые с тяжестью цереброваскулярной недостаточности, что следует учитывать при назначении антиоксидантной терапии.

Выводы

При хронической ишемии головного мозга устойчивость к гипоксии и оксидантному стрессу снижена.

Изменение устойчивости к гипоксии и функ-

циональной активности антиоксидантной системы глутатиона по мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности отражают стадийность общего адаптационного синдрома при цереброваскулярной недостаточности.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Тель Л.Г., Циркин В.И., Чеснокова С.А. Физиология человека. М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. 526 с.
2. Агаджанян Н.А., Двоеносов В.Г. Физиологические особенности сочетанного влияния на организм острой гипоксии и гиперкапнии // Вестн. восстановит. медицины. 2008. № 1 (23). С. 4–8.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2002. 400 с.
4. Заболотских И.Б. Физиологические основы различных функциональных состояний у здоровых и больных лиц с разной толерантностью к гиперкапнии и гипоксии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993. 41 с.
5. Карнеев А.Н. Церебральная резистентность к окислительному стрессу у больных хронической ишемией мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 50 с.
6. Лукьянова Л.Д. Функционально-метаболические особенности животных с различной индивидуальной резистентностью к гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. Воронеж: Изд-во «Истоки», 2004. С. 156–159.
7. Трошин В.Д., Густов А.В., Смирнов А.А. Сосудистые заболевания нервной системы: Руководство. Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад., 2006. 538 с.
8. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии // Атмосфера: Нервные болезни. 2002. № 1. С. 15–18.
9. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // Free Radic. Biol. Med. 2000. V. 28 (10). P. 1526–1531.
10. Packer L.L., Prilipko Y., Cyisten Y. Free radicals in the brain. Berlin, 1992. 120 p.
11. Vasdev S., Gill V. Oxidative stress and Hypertension // 8 World Congress «International society for adaptation medicine». Moscow, 2006. P. 78.
12. Roth E.J., Lovell L., Harvey R.L. et al. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation // Stroke. 2001. V. 32. P. 523.