

## Показатели окислительного стресса и эндогенной интоксикации в периферической крови у больных с экзогенно-органическими расстройствами в динамике фармакотерапии

Кротенко Н.М.<sup>1</sup>, Бойко А.С.<sup>1</sup>, Епанчинцева Е.М.<sup>2</sup>, Иванова С.А.<sup>2</sup>

## Parameters oxidative stress and endogenous intoxication of peripheral blood in patients with exogenous organic disorders in dynamic of the pharmacotherapy

Krotenko N.M., Boiko A.S., Yepanchintseva Ye.M., Ivanova S.A.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ психического здоровья СО РАМН, г. Томск

© Кротенко Н.М., Бойко А.С., Епанчинцева Е.М., Иванова С.А.

Комплексное клинико-биологическое исследование проведено у 25 больных с экзогенно-органическими расстройствами и 30 психически и соматически здоровых лиц. Исследовано влияние стандартной фармакотерапии и терапии с включением нейропротектора «Кортексин» на показатели оксидативного стресса и эндогенную интоксикацию. Показано, что включение кортексина повышает клиническую эффективность комплексной терапии пациентов и оказывает позитивное влияние на некоторые биохимические показатели.

**Ключевые слова:** кортексин, экзогенно-органические расстройства, эндогенная интоксикация, окислительный стресс, каталаза.

Complex clinical-biological investigation has been conducted in 25 patients with exogenous organic disorders and 30 mentally and physically healthy persons. Influence of the metabolic cerebroprotector cortexin on indices of oxidative stress in dynamic of the pharmacotherapy has been investigated. It has been shown that cortexin increases clinical efficacy of complex therapy of patients and exerts positive influence on indices of homeostatic systems. Action of cortexin on indices of the oxidative stress is characterised by normalisation of the processes of peroxide oxidation of lipids in erythrocytes and in serum

**Key words:** cortexin, exogenous organic disorders, endogenous intoxication, oxidative stress, catalyze.

УДК 616-092-085:616.151-099:577.152.1

### Введение

В последние годы наблюдается увеличение числа непсихотических психических расстройств и утяжеление клинической картины на фоне экзогенно-органической патологии [9]. У многих больных с пограничными нервно-психическими расстройствами развивается окислительный стресс, при котором выявляется активация процессов свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной защиты. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) играет важную роль в регуляции окислительного фосфорилирования клетки и проницаемости клеточных мембран. Избыточное образование активных форм кислорода может

быть причиной повреждения и гибели клеток. Перекисной характер повреждения клеток прежде всего зависит от окисления ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран. Продукты ПОЛ — альдегиды, кетоны, диеновые конъюгаты, низкомолекулярные кислоты — являются очень токсичными соединениями для клеточных структур [12] и способствуют эндотоксикозу (токсическому повреждению). Нарушение работы антиоксидантной системы, развитие эндогенной интоксикации приводят к формированию окислительного стресса, который может проявляться на клеточном, тканевом и организменном уровне.

Синдром эндогенной интоксикации развивается в ответ на повышенное образование или замедленную

инактивацию активных форм кислорода и свободных радикалов. Для оценки уровня эндогенной интоксикации используется изучение спектра среднемолекулярных пептидов (СМП) или молекул средней массы (МСМ) [2]. Многие компоненты из МСМ проявляют нейротоксическую активность и обладают психотропными свойствами, способны присоединяться к рецепторам и блокировать их, неадекватно изменяя метаболизм и функции любой клетки [7]. Они вызывают нарушение гематоэнцефалического барьера, микроциркуляторного русла, ингибируют митохондриальное окисление, нарушают процессы транспорта аминокислот, ионов калия и натрия в ЦНС, связанные с ингибированием  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азы [4]. Известен факт негативного влияния МСМ на эритропоэз [1]. Накопление МСМ в дальнейшем усугубляет течение патологического процесса в связи с тем, что они способны приобретать свойства вторичных токсинов, оказывать влияние на жизнедеятельность всех систем и органов и, возможно, участвовать в патогенезе психических расстройств [13].

Спектр МСМ можно рассматривать в качестве объективного критерия метаболических нарушений при непсихотических психических расстройствах и оценки эффективности проводимой терапии [2]. В связи с этим представляется перспективным применение препаратов с антиоксидантными и метаболическими свойствами в комплексных программах терапии больных с экзогенно-органической патологией. Одним из таких препаратов является нейропротектор «Кортексин» («Герофарм», Россия). Кортексин относится к новому классу препаратов — природных биорегуляторов, способных восстанавливать функциональные нарушения и препятствовать развитию патологических процессов. Кортексин — цитомедин, осуществляющий перенос информации, необходимой для нормального функционирования, развития и взаимодействия клеточных популяций, оказывает цитопротекторное действие на клетки [3]. Нейропептиды кортексина содержат в оптимальных соотношениях глицин, глутаминовую, аспарагиновую и другие аминокислоты в L-форме, что позволяет им легко встраиваться в метаболизм нервных клеток, обеспечивая биодоступность препарата. Для нормального функционирования нейронов кортексин содержит комплекс нейропептидов — сбалансированное соотношение L-аминокислот, витаминов и микроэлементов.

Несмотря на сложный аминокислотный состав, кортексин имеет достаточно низкую молекулярную массу (в среднем 7 кДа), позволяющую препарату преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать непосредственно в мозг, вследствие чего терапевтический эффект воздействия оказывается гораздо сильнее. По своим фармакологическим свойствам этот препарат обладает специфическим адресным действием на кору головного мозга, способствует восстановлению нейронов коры, улучшает процессы нервного управления и адаптации организма к переменным условиям среды обитания. Кортексин оказывает церебропротекторное, ноотропное, антиоксидантное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает процессы запоминания и извлечения из памяти, стимулирует процессы репарации ДНК в головном мозге и ускоряет восстановление функций мозга после стрессорных воздействий и ишемии [8]. Многочисленными исследованиями показана высокая эффективность применения кортексина при коррекции таких заболеваний, как астенические, невротические расстройства, различные формы вегетативных расстройств, черепно-мозговые травмы, нарушения мозгового кровообращения, инсульт, вирусная и бактериальная нейроинфекция, различные типы энцефалопатии, эпилепсии, ухудшение памяти, понижение интеллекта, уменьшение способностей к обучению и утомление [14, 15].

Цель исследования — сравнительное изучение состояния свободнорадикального окисления липидов, антиоксидантных свойств сыворотки крови и уровня эндогенной интоксикации у больных с экзогенно-органическими расстройствами в динамике стандартной терапии и терапии с включением кортексина.

## **Материал и методы**

В комплексном клинко-биологическом обследовании участвовали 25 больных (лиц с экзогенно-органическими расстройствами) с органическими эмоционально лабильными (астеническими) расстройствами (F06.6, МКБ-10), проходивших курс лечения в отделении пограничных состояний клиник НИИ психического здоровья СО РАМН (г. Томск). Исследование проводилось с соблюдением биоэтических норм, согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом. Включение больных в основную группу и в группу сравнения осуществлялось с помо-

шью таблицы случайных чисел. Проводилась стандартизация основной и сравнительной групп по полу, возрасту, длительности заболевания, тяжести актуального состояния. Критериями включения больных в основную группу и в группу сравнения являлись: добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: возраст старше 56 лет; наличие эндогенных заболеваний, эпилепсии, декомпенсированных форм психопатий; наличие заболеваний, передающихся половым путем; наличие коморбидных неврологических и соматических заболеваний, затрудняющих объективную оценку клинического состояния, вызванного основным заболеванием; отказ больного от участия в исследовании. Пациенты были разделены на две группы: основная группа (12 пациентов: 2 женщины и 10 мужчин, средний возраст  $(38,9 \pm 4,0)$  года) с назначением кортексина в сочетании с базисной терапией и группа сравнения (13 пациентов — 2 женщины и 11 мужчин, средний возраст  $(46,6 \pm 2,3)$  года), получающая стандартную медикаментозную терапию, обычно применяемую для лечения расстройств аналогичного профиля. Кортексин вводили внутримышечно однократно ежедневно по 10 мг в течение 10 дней. Комплексная оценка клинических и биологических показателей больных проводилась в динамике: до назначения лечения и через 10 дней после начала терапии.

В качестве контрольной группы для лабораторного исследования было обследовано 30 психически и соматически здоровых лиц, идентичных по полу. Средний возраст лиц контрольной группы составил  $(31,9 \pm 2,3)$  года, что является допустимым в связи с тем, что исследуемые показатели статистически не отличаются внутри возрастной группы 25—50 лет [2].

Для пациентов обеих групп до фармакотерапии было характерно наличие выраженной астенической симптоматики, головных болей с метеозависимым компонентом, часто встречались нарушения сна. Облигатными были мнестические расстройства и нарушения других функций (тугоподвижность, вязкость мышления, нарушение концентрации и переключаемости внимания и т.д.).

Забор венозной крови проводили утром, натощак. Использовалась сыворотка крови, приготовленная по стандартной методике. При добавлении к препаратам крови гепарина отделение эритроцитов от плазмы производили методом центрифугирования.

Свободнорадикальное окисление оценивали по состоянию ПОЛ на модели активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) — концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах и в сыворотке [4], а также активности каталазы в сыворотке крови и эритроцитах [6]. Интегральную оценку антиоксидантных свойств сыворотки крови определяли в тесте индуцированной хемилюминесценции [16]. Эндогенную интоксикацию оценивали по спектру МСМ в сыворотке крови методом депротенинирования раствором трихлоруксусной кислоты с последующей регистрацией оптического поглощения при трех длинах волн [5]. Результаты представляли в условных единицах оптического поглощения (ед.  $A_{230}$ , ед.  $A_{254}$  и ед.  $A_{280}$ ) с вычислением нуклеарно-пептидного индекса (НПИ) — ед.  $A_{230}/ед. A_{254}$  и индекса ароматичности (ИА) — ед.  $A_{280}/ед. A_{254}$ .

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 6.0 для Windows. Выборки проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова—Смирнова. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента при нормальном распределении для независимых выборок с вычислением средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ).

## Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что для пациентов основной группы была характерна более выраженная положительная динамика психического и соматического состояния на начальных этапах терапии, что проявлялось в редукции клинической симптоматики. Со 2—5-х сут у пациентов, получающих кортексин, отмечалось уменьшение выраженности цефалгий, повышение внимания, общей активности. Позже (конец 2-й нед терапии) наблюдалось ослабление метеозависимости. Примерно в этот же период было отмечено и значительное уменьшение астенической симптоматики, повышение переносимости умственных и физических нагрузок, а также продуктивности умственной работы. В группе сравнения аналогичная динамика наблюдалась в меньшей степени и со значительным опозданием (в среднем на 5—8-е сут). Улучшение носило менее устойчивый характер.

Результаты анализа ПОЛ в эритроцитах у пациентов с экзогенно-органическими расстройствами представлены на рис. 1. Установлено, что в контрольной

группе концентрация МДА в эритроцитах равнялась ( $41,01 \pm 7,77$ ) мкмоль, а в основной группе концентрация МДА составила ( $68,43 \pm 13,15$ ) мкмоль и в группе сравнения ( $61,78 \pm 3,88$ ) мкмоль. Данные результаты свидетельствуют о достоверной активации процессов свободнорадикального окисления липидов в эритроцитах у пациентов с экзогенно-органическими расстройствами в основной группе в 1,7 раза, а группе сравнения — в 1,5 раза. После 10-дневной терапии у пациентов в основной группе имела место тенденция к снижению уровня МДА до ( $61,53 \pm 7,03$ ) мкмоль, а в группе сравнения — до ( $47,80 \pm 4,07$ ) мкмоль (на 23%) ( $p < 0,05$ ).

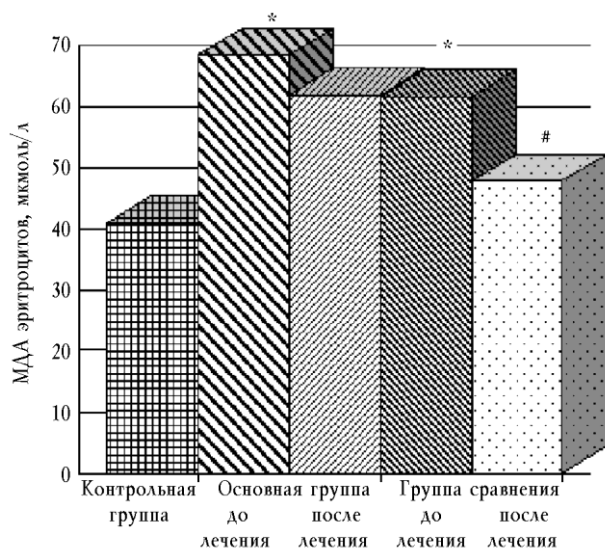


Рис. 1. Содержание малонового диальдегида в эритроцитах пациентов: \* —  $p < 0,01$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; # —  $p < 0,05$  — уровень статистической значимости различий до и после лечения

В сыворотке крови больных с экзогенно-органическими расстройствами отмечалось увеличение ТБК-активных продуктов по сравнению с контрольной группой. После лечения наблюдалась положительная динамика снижения уровня малонового диальдегида независимо от схем применяемой терапии.

При поступлении в клинику на фоне выраженной клинической симптоматики каталазная активность сыворотки крови в основной группе и в группе сравнения достоверно отличалась (в основной группе ( $59,94 \pm 33,92$ ) мкат/л, в группе сравнения ( $96,842 \pm 9,11$ ), в контрольной группе ( $63,36 \pm 12,67$ ) мкат/л соответственно,  $p < 0,05$ ). После лечения можно отметить увеличение каталазной активности сыворотки в основной

группе на 78% (активность каталазы составила ( $106,56 \pm 36,25$ ) мкат/л), активность каталазы в группе сравнения составила ( $101,23 \pm 23,66$ ) мкат/л. Каталаза расщепляет перекись водорода, до которой дисмутирует супероксидазный радикал, с образованием воды и молекулярного кислорода. Каталаза относится к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют свою высокую активность. Из-за большой молекулярной массы каталаза плохо проходит через клеточные мембраны, а если попадает во внеклеточные жидкости, то быстро теряет свою активность в результате действия протеолитических ферментов. В связи с этим полагают, что роль каталазы во внеклеточной защите незначительна, однако существенное повышение каталазной активности в сыворотке крови при некоторых заболеваниях может служить для защиты от действия активных метаболитов кислорода и продуктов ПОЛ.

Определение интегральных антиоксидантных свойств заключалось в способности сыворотки крови снижать хемилюминесценцию в модельной системе «гемоглобин — перекись водорода — люминол». Интенсивность хемилюминесценции обратно пропорциональна активности антиоксидантной системы (АОС). На рис. 2 показаны среднестатистические графики интегральных характеристик антиоксидантных свойств сыворотки крови у пациентов в процессе терапии и у лиц контрольной группы. В обеих исследуемых группах пациентов с экзогенно-органическими расстройствами до начала лечения обнаружены достоверно значимые высокие показатели интенсивности хемилюминесценции, свидетельствующие о низких антиоксидантных свойствах сыворотки крови по сравнению с нормальными значениями у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), что согласуется с показателями ПОЛ (рис. 1).

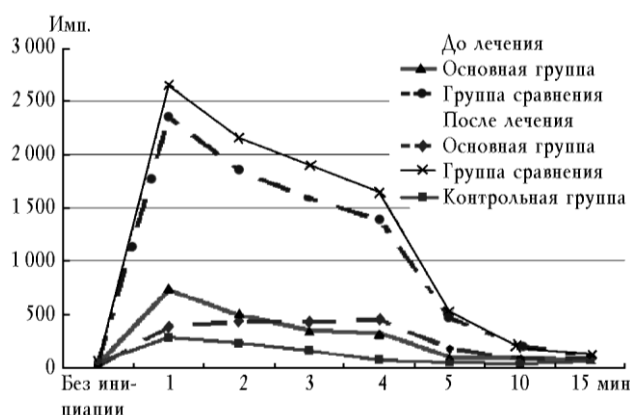


Рис. 2. Способность сыворотки крови снижать индуцированную хемилюминесценцию у больных с экзогенно-органическими расстройствами в динамике терапии и у лиц контрольной группы

Спектр молекул средней массы и индексы интоксикации в сыворотке крови у больных с непсихотическими психическими расстройствами органического регистра в динамике фармакотерапии ( $M \pm SD$ )

Фракция МСМ	Контрольная группа	Основная группа		Группа сравнения	
		До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
МСМ <sub>230</sub> , ед. А <sub>230</sub>	0,10 ± 0,03	0,04 ± 0,02*	0,05 ± 0,03*	0,07 ± 0,04	0,12 ± 0,02**
МСМ <sub>254</sub> , ед. А <sub>254</sub>	0,31 ± 0,02	0,17 ± 0,11*	0,19 ± 0,13*	0,31 ± 0,15	0,23 ± 0,09
МСМ <sub>280</sub> , ед. А <sub>280</sub>	0,25 ± 0,07	0,28 ± 0,09	0,22 ± 0,07*	0,26 ± 0,12	0,30 ± 0,03
НПИ, ед. А <sub>230</sub> /ед. А <sub>254</sub>	0,33 ± 0,09	0,24 ± 0,26	0,50 ± 0,26	0,37 ± 0,11	0,50 ± 0,30
ИА, ед. А <sub>280</sub> /ед. А <sub>254</sub>	0,77 ± 0,22	1,26 ± 0,64*	1,34 ± 0,53*	1,03 ± 0,87	1,24 ± 0,55*

Примечание. НПИ — нуклеарно-пептидный индекс; ИА — индекс ароматичности.

\*  $p < 0,01$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой.

\*\*  $p < 0,01$  — уровень статистической значимости различий до и после терапии.

Сравнивая кривые интенсивности хемилюминесценции до лечения и после проведения комплексной фармакотерапии, можно видеть, что антиоксидантная активность сыворотки крови пациентов в основной группе под влиянием кортексина достоверно повысилась ( $p < 0,05$ ) в отличие от группы сравнения, где сохранялся низкий уровень антиоксидантной защиты, даже с незначительным уменьшением. Таким образом, способность сыворотки крови снижать индуцированную хемилюминесценцию у пациентов с экзогенно-органическими расстройствами в динамике терапии как в основной группе, так и в группе сравнения оставалась ниже показателей здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

В таблице представлен спектр максимального оптического поглощения МСМ при различных длинах волн (А<sub>230</sub>, А<sub>254</sub>, А<sub>280</sub>), индекс ароматичности — отношение экстинкции МСМ, не содержащих ароматических аминокислот, к экстинкции МСМ, содержащих ароматические аминокислоты, и нуклеарно-пептидный индекс — отношение поглощения для МСМ, связанных с нуклеиновыми кислотами к по-

глощению МСМ, не содержащих ароматических аминокислот.

Из таблицы видны следующие достоверные различия у пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой в спектре МСМ: снижение нуклеарной, токсической фракций и повышение ИА независимо от того, что сама ароматическая фракция проявляет только тенденцию к повышению. В группе сравнения статистически значимых изменений не зафиксировано. В результате терапии у пациентов с экзогенно-органическими расстройствами происходит перераспределение различных фракций в спектре МСМ. При действии кортексина наблюдается тенденция к повышению фракции МСМ<sub>230</sub>, МСМ<sub>254</sub> и ИА, а МСМ<sub>280</sub> уменьшается; в группе сравнения увеличиваются МСМ<sub>230</sub>, МСМ<sub>280</sub> и ИА, в то время как МСМ<sub>254</sub> имеет тенденцию к понижению.

Выявляемые после терапии в обеих группах пациентов с экзогенно-органическими расстройствами нарушения в спектре молекул средней массы по сравнению со здоровыми лицами свидетельствуют о некото-

ром сохранении метаболических нарушений при данной патологии.

### **Заключение**

Проведенные исследования показали наличие изменений, связанных с интенсивностью окислительного стресса при экзогенно-органических нарушениях. До начала терапии уровень ТБК-активных продуктов достоверно повышен как в сыворотке, так и в эритроцитах. В процессе терапии наблюдалась однонаправленная динамика к снижению уровня ТБК-активных продуктов независимо от применяемых схем терапии. У пациентов с эндогенно-органическими расстройствами до лечения регистрируется достоверно сниженная антиоксидантная активность сыворотки крови в сравнении с контрольными значениями.

Терапия кортексином частично восстанавливает общие защитные антиоксидантные функции сыворотки крови, приближая их к уровню здоровых людей, в отличие от группы сравнения. Повышение на 78% ферментативной активности каталазы сыворотки крови в ответ на лечение кортексином в дополнение к базисной медикаментозной терапии также свидетельствует об активации антиоксидантной защиты у больных с экзогенно-органическими расстройствами в процессе проводимой терапии. Повышение каталазы можно связать с выявленными ранее нарушениями устойчивости эритроцитов к гемолизу при экзогенно-органических расстройствах [10] и с патологией перекисных и антиоксидантных процессов в эритроцитах при этих расстройствах [11].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что включение нейропротекторного препарата с антиоксидантными свойствами в комплексные программы реабилитации позволяет повысить клиническую эффективность терапии больных с экзогенно-органическими расстройствами и оказывает позитивное влияние на ряд биохимических показателей.

### **Литература**

1. *Балтухаева Т.А.* Уровень неспецифической эндогенной интоксикации при гипотиреоидной анемии и ее профилактика йодистым милдронатом // Аспирант и соискатель. 2006. № 4. С. 236—237.
2. *Иванова С.А., Алифирова В.М., Лебедева В.Ф. и др.* Клинико-диагностическое значение молекул средней массы у больных психическими и неврологическими расстройствами: пособие для врачей. Томск, 2010. 33 с.
3. *Калинин В.В.* Отечественный препарат «Кортексин» в те-

рапии органических поражений головного мозга // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т. 10, № 4. С. 32—35.

4. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Минск, 2002. Т. 2. С. 463—464.

5. *Карякина Е.В., Белова С.В.* Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клинич. лаб. диагностика. 2004. № 3. С. 4—8.

6. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майоров И.Г.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16—18.
7. *Парфенкова Г.А., Чернядьева И.Ф.* Средние молекулы как маркеры эндогенной интоксикации. // Врач. дело. 1997. № 4. С. 73.
8. *Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н.* Кортексин и регуляция функций головного мозга. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2003. 208 с.
9. *Семке В.Я.* Клиническая персонология. Томск: РАСКО, 2001. 376 с.
10. *Скрипка Н.Н., Ярыгина Е.Г., Епанчинцева Е.М., Абушаева М.О.* Гемолитическая устойчивость эритроцитов как информативный показатель оценки эффективности терапии // Современные технологии психиатрического и наркологического сервиса. Томск, 2006. Т. 3. С. 163—164.
11. *Смирнова Л.П., Кротенко Н.В., Кротенко Н.М. и др.* Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах больных психическими и неврологическими расстройствами // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2008. № 1 (48). С. 133—135.
12. *Суханова Г.А., Серебров В.Ю.* Биохимия клетки. Томск: Чародей, 2000. 184 с.
13. *Узбеков М.Г.* Эндотоксикоз как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 26—30.
14. *Шабалов Н.П., Платонова Т.Н., Скоромец А.П.* Кортексин в нейрорепедиатрии: методические рекомендации. СПб., 2006. 64 с.
15. *Cortexin — Five in years in neurological practice in Russia / Ed. by A.A. Skoromets, M.M. Dyakonov.* 2<sup>nd</sup> ed. St. Petersburg: Nauka, 2007. 224 p.
16. *Lander H.M.* Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. № 99. P. 7915—7922.

Поступила в редакцию 04.04.2011 г.

Утверждена к печати 22.12.2011 г.

#### Сведения об авторах

*Н.М. Кротенко* — канд. биол. наук, доцент кафедры нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

*А.С. Бойко* — студентка СибГМУ (г. Томск).

*Е.М. Епанчинцева* — канд. мед. наук, лаборатория клеточных и молекулярно-биологических исследований НИИ психического здоровья СО РАМН (г. Томск).

*С.А. Иванова* — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клеточных и молекулярно-биологических исследований НИИ психического здоровья СО РАМН (г. Томск).

#### Для корреспонденции

*Кротенко Нина Михайловна*, тел. 8-909-544-7297; e-mail: krovlad@yandex.ru