

АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНООКСИДАЗЫ (МАО) В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОЛУШАРНОГО ИНСУЛЬТА

М. Г. Узбеков¹, В.В. Алферова², Э. Ю. Мисионжник¹, А.Б. Гехт²

¹ Московский НИИ психиатрии Росздрава,

² Кафедра неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Исследована активность моноаминооксидазы тромбоцитов (МАО) 25 больным (средний возраст 67±10 лет, 14 женщин, 11 мужчин) в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). Оценка тяжести неврологического дефицита основывалась на данных клинического осмотра и тестирования по шкалам. У 80% больных на 3-5 сутки ИИ было выявлено достоверное повышение активности МАО (P<0,000). Выявлена сопряженность повышения активности МАО на 3-5 сутки ИИ и регресса неврологического дефицита больных на 21 сутки ИИ. Повышение активности МАО в остром периоде ИИ, вероятно, является одной из компенсаторных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза.

Ключевые слова: активность моноаминооксидазы (МАО), ишемический инсульт.

Проблема эффективности лечения ишемического инсульта (ИИ) диктует необходимость изучения новых патогенетических факторов, обладающих прогностической значимостью в остром периоде заболевания для последующего восстановления неврологических функций. При локальной ишемии мозга один из патогенетических механизмов, влияющих на нейропластичность, связан с изменением метаболизма биогенных моноаминов, таких как серотонин и дофамин [2,11,13]. Функциональное состояние этих моноаминергических систем определяется активностью моноаминооксидазы (МАО), ключевого фермента осуществляющего инактивацию (окислительное дезаминирование) серотонина и дофамина [2-5,11,12]. Выраженная активации процессов дезаминирования серотонина и дофамина посредством МАО выявлена в различных структурах мозга при экспериментальном ИИ в постишемическом (остром) периоде заболевания [8,11,13]. Возможно, что изменение активности МАО является одним из патогенетических факторов, влияющих на процессы нейропластичности при ИИ. Однако клинические работы посвященные изучению этого вопроса отсутствуют. Прямое исследование активности МАО в ткани мозга больных ИИ не представляется возможным. Известно, что тромбоциты крови человека могут служить периферической моделью серотонинергического и дофаминового синапса в ЦНС [12,13]. Несмотря на определенные ограничения, изучение активности МАО тромбоцитов дает возможность косвенной оценки процессов (в частности, окислительного дезаминирования), которые имеют место в ЦНС [3,12,13].

Целью работы явилось определение уровня активности МАО тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта у больных с различной степенью восстановления неврологических функций, а также исследование возможной прогностической значимости активности МАО для регресса неврологического дефицита.

Материалы и методы

Клинико-биохимическое исследование проведено 25 больным с верифицированным диагнозом ишемического инсульта в каротидной системе (средний возраст 67 ± 10 лет, 14 женщин, 11 мужчин). Оценка тяжести неврологического дефицита больных основывалась на данных клинического осмотра и тестирования по шкале NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale, Brott, T.G., 1992) и Bartel Index (Mahoney F., Bartel D., 1965). Ведущими этиологическими факторами ИИ в 64% случаев (19 больных) послужили атеросклероз и артериальная гипертензия и в 30% случаев (11 больных) заболевания сердца. Подробное описание клинической симптоматики и проводимой терапии описано ранее [4].

Контрольную группу составили 17 клинически здоровых испытуемых, без признаков патологии ЦНС и хронической церебро-васкулярной недостаточности. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

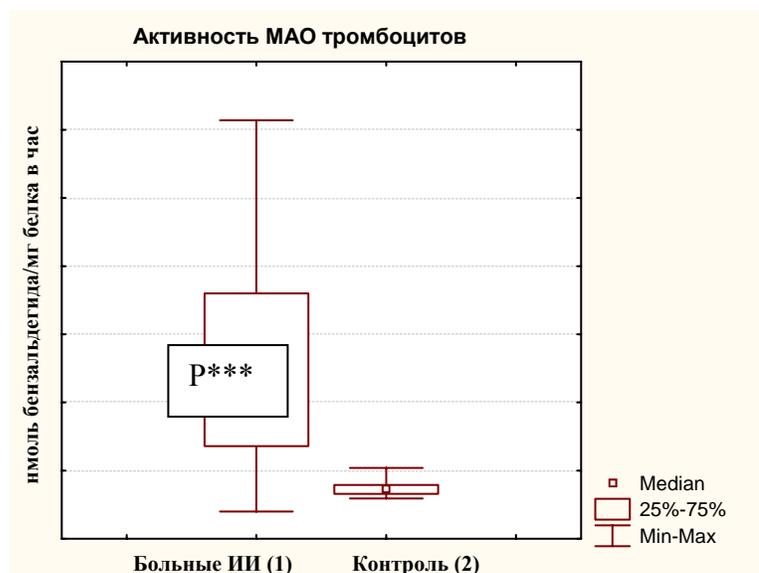
Биохимические параметры в группе больных определяли на 3-5 сутки ИИ. Активность моноаминоксидазы (МАО) тромбоцитов исследовали по методу [1]. У больных и испытуемых было получено информированное письменное согласие на проведение обследования, которое проводилось в соответствии с Хельсинской Декларацией для экспериментов, включая людей.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием параметрических и непараметрических критериев оценки различий и согласованности признаков STATSTICA. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У 80% больных на 3-5 сутки ИИ было выявлено значительное повышение активности МАО тромбоцитов. Медиана переменной МАО составила $16.10 \text{ Нмоль бензальдегида/мг белка в час} \pm 8,5$ (Std. Dev.), тогда как значения в контрольной группе не превышали $8.70 \text{ Нмоль бензальдегида/мг белка в час} \pm 0,7$ (Std. Dev.). Резкое увеличение активности МАО тромбоцитов на 3-5 сутки заболевания наблюдалось в группе больных ИИ по сравнению с группой контроля при максимальном уровне значимости (Mann-Whitney U Test, $P < 0,000$). Эти данные свидетельствуют о выраженной активации процессов дезаминирования вследствие повышения активности моноаминов у больных ИИ. Подобные результаты были получены в экспериментальных исследованиях на различных моделях ишемического инсульта [7,8,10,11]. Показано, что в постишемическом периоде, при реперфузии мозга значительно возрастает уровень продуктов дезаминирования дофамина и серотонина. Экспериментально показано, что уровень этих моноаминов коррелирует с уровнем глутамата. Имеются убедительные доказательства роли глутамата в процессах эксайтотоксичности и апоптотической гибели нейронов при локальной ишемии мозга [2,8,10].

Таким образом, повышение активности МАО в остром периоде ИИ, вероятно, является одной из компенсаторных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза. Подтверждением этого предположения послужила достоверная сопряженность активности МАО и регресса неврологического дефицита, выявленная при динамическом наблюдении больных ИИ. На 21 сутки заболевания, в конце острого периода заболевания, на фоне проводившегося лечения, умеренное или хорошее восстановление неврологических функций отмечалось у 80% больных, тогда как минимальное восстановление функций было выявлено у 5 больных (20% случаев). При минимальном восстановлении функций к 21 суткам ИИ во всех случаях (5 больных) отмечалась сниженная или нормальная активность МАО (Рис. 1).



$P^{***} < 0,00002$

Рис. 1. Сравнение активности MAO тромбоцитов в двух группах: у больных ИИ (1) на 3-5 сутки заболевания и в контрольной группе (2). Выявлено значительное повышение активности MAO у больных ИИ (n=25) по сравнению с контрольной группой (n= 17) при максимальном уровне значимости (Mann-Whitney *U* Test, $P < 0,00002$).

По данным логистической регрессии была выявлена отрицательная регрессионная связь изменения активности MAO на 3-5 сутки ОНМК и тяжести неврологического дефицита к 21 суткам ИИ (по шкале NIHSS): критерий сопряженности признаков **Chi (χ^2-1)= 7.47;**

$p=0.005$, при отношении шансов **OR=1.29**. Сильная положительная, корреляционная связь определялась между суммарными показателями активности MAO и клинического балла Bartel Index: **MAO 3-5 сутки ИИ/ Bartel Index 21 сутки ИИ: $r = + 0,66$, $P < 0.05$** . Выявленная патогенетическая связь активности MAO с неврологическим дефицитом позволяет рассматривать активность этого фермента как потенциальный биомаркер восстановления нарушенных функций у больных перенесших ИИ.

Выводы

Выявлена патогенетическая зависимость активности MAO на 3-5 сутки ИИ и регресса неврологического дефицита больных на 21 сутки ишемического инсульта. Повышение активности MAO в остром периоде ИИ, вероятно, является одной из компенсаторных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошина О.Н. Метод определения активности тромбоцитарной моноаминоксидазы. /Волошина О.Н., Москвитина Т.А. // Лаб. дело. 1985. № 5- С. 289–291.
2. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — С. 13-14.
3. Узбеков, М. Г. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств. / Узбеков, М. Г., Мисионжник Э. Ю. // *Рос психиат журн.* – 2000. - № 4. – С. 56-65.
4. Узбеков М.Г. Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации больных с первым эпизодом шизофрении. / Узбеков, М. Г., Мисионжник Э. Ю., Шмуклер А.Б., и др. // *Журн неврол и психиат.* – 2009. - № 5. – С. 173-178.
5. Brott, T.G. Urgent therapy for stroke, I: Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. / Brott, T.G. // *Stroke.* – 1992. - № 23. – P. 632-640.
6. Chen K. Sequential neuronal and astrocytic changes after transient middle cerebral artery occlusion in the rat./Chen H., Chopp M., Schultz L. // *J. Neurotoxicol.* – 2004. - №25. – P. 31-36.
7. Frankel M. R. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. /Frankel M. R , Morgenstern L. B., Kwiatkowski T., et al. // *Neurology.* – 2000. - №55. – P. 952–959.
8. Holschneider P Lack of Protection from Ischemic Injury of Monoamine Oxidase B- Deficient Mice Following Middle Cerebral Artery Occlusion.//Holschneider, D.P., Scremin, O.U. Huynh, L., et al. // *Neurosci. Letters.*- 1999. - №3 – P. 161-164
9. Mahoney F. Functional evaluation: the Barthel Index/ Mahoney F., Barthel D.// *MD State Med. J.* 1965.- № 14– P. 61-65.
10. Maher P. The Role of Monoamine Metabolism in Oxidative Glutamate Toxicity./ Maher P., Davis J. B. // *J of Neuroscie.*, 1996.- № 20– P. 6394-640116
11. Saura, J. Molecular neuroanatomy of human monoamine oxidase A and B revealed by quantitative enzyme radioautography and in situ hybridization histochemistry /J. Saura, Z. Bleuel, // J. Ulrich et al. *Neuroscience.* -1996. Vol. 70, №3 – P. 755-774
12. Shaheen A.A. Influence of verapamil on. the efficacy of vitamin E in preventing the ischemia-reperfusion induced bio- chemical dearrangement in cerebral cortex of rat /Shaheen A.A., Abd-el-Fattah A.A., Seif-el-Nasr M. // *Arzneimittelforschung.*-2008.- № 58 (4)– P. 160-167
13. Stahi S.M. The human platelets. A diagnostic and research tool for the study of biogene amines in psychiatric and neurological disorders./ . Stahi S.M. // *Arch Gen Psychiat.*- 1977.-№ 34-P. 509-517.

ABOUT PATHOCHEMICAL CHANGES OF THE SYSTEM OF METABOLIC HOMEOSTASIS IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

M.G. Uzbekov, V.V. Alferova, A.B. Gekht, E.Yu. Misionzhnik

Pathochemical and compensatory metabolic reactions were investigated in 30 patients with acute ischemic stroke. There were estimated blood concentration of malone dialdehyde and middle-mass endotoxic molecules and semicarbozide-sensitive amine oxidase activity. On the 5-7th days of the disease there were revealed significant increase of malone dialdehyde and middle-mass endotoxic molecules concentrations. In is possible to suppose that simultaneous changes of system semicarbozide-sensitive amine oxidase activity/ malone dialdehyde as a compensatory reaction directed to the support of metabolic homeostasis.

Key words: activity of monoamine oxidase (MAO), an ischemic stroke

Узбеков М.Г. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии. г. Москва, 107076, Ул. Потешная, д.3. тел. 8-495- 963-14-09 (раб.), 8-903-260 -95-83.
uzbekovmg@mtu-net.ru

Мисионжник Э. Ю - к.м.н., в. н. с. патологии мозга Московского НИИ психиатрии.

Алферова В.В. – к.м.н., ст.н.с. кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

А.Б. Гехт – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва