

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ МАО У БОЛЬНЫХ С ОЧАГОВОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

В. В. Алферова¹, М. Г. Узбеков², Э. Ю. Мисионжник², Е. В. Лукьянюк²,
А. Б. Гехт¹, В. М. Шкловский²

¹⁾ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва;

²⁾ ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Репаративные процессы зрелой ткани мозга, определяющие функциональный исход очаговой патологии ЦНС, зависят от различных компенсаторных реакций, которые базируются на особенностях состояния метаболизма мозга [4, 6, 7, 12, 18, 24, 28]. Современными клиническими и экспериментальными исследованиями доказано, что каскадные метаболические реакции, связанные с окислительным стрессом (ОС) и последующим перекисным окислением белков и липидов, являются одним из ведущих звеньев нейронального повреждения, ухудшающего нейропластичность и способствующего процессам нейротоксичности и нейродегенерации [1, 4–5, 10, 13, 16, 20]. В связи с этим, выявление биохимических маркеров, связанных с процессами, снижающими нейропластичность ткани мозга, является одним из актуальных направлений исследований в области клинической нейрореабилитологии. Не менее важным является изучение процессов, связанных с восстановлением нарушенных функций. Известно, что непосредственное участие в метаболизме нейронов и нейроглии принимают биологически активные вещества – моноамины, например, такие как серотонин, дофамин, норадреналин, гистамин, адреналин [3, 12, 15, 20, 22, 26–27]. Ключевым ферментом, участвующим в удалении (дезаминировании) или снижении концентрации моноаминов при физиологических условиях, является моноаминоксидаза (МАО) [15, 22]. В реакциях, катализируемых МАО, образуются вещества, потенциально обладающие нейротоксическим действием, стимулирующие усиление каскадных метаболических реакций ОС и, следовательно, способствующие нейродеструкции и нейродегенерации ткани мозга [16, 19, 23, 26]. Рядом клинических и экспериментальных исследований показано, что увеличение активности одной из изоформ моноаминоксидазы – МАО-Б связано с процессами нейродегенерации при пар-

кинсонизме и болезни Альцгеймера [16, 19, 23, 27]. Ингибиторы МАО давно применяются в клинической практике при лечении гипертонии, депрессии, а также паркинсонизма. В настоящее время этот класс препаратов рассматривается в качестве потенциальных вторичных нейропротекторов при восстановлении нарушенных функций ЦНС, включая очаговую патологию мозга [27]. Однако, исследования активности МАО при очаговой патологии мозга, в частности, у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), носят фрагментарный характер [1, 8, 9]. В связи с этим, целью настоящей работы явилось исследование активности МАО тромбоцитов у больных, перенесших ишемический полушарный инсульт, и определение возможной патогенетической связи активности МАО со степенью восстановления неврологических функций.

Материал и методы исследования

Клинико-биохимические исследования проведены на базе Центра патологии речи и нейрореабилитации, на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава и в лаборатории патологии мозга ФГУ «Московского НИИ психиатрии Росздрава».

Основную клиническую группу составили 27 больных (средний возраст 69±8 лет, 15 жен., 12 муж.), на 4–5 месяце ИИ в системе внутренней сонной артерии. Диагноз перенесенного инфаркта мозга был поставлен на основании анамнестических сведений, результатов клинического осмотра и данных нейровизуализации (магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга). Оценка неврологического статуса основывалась на результатах клинического осмотра и тестирования больных по международной шкале National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS [14]. Клинический осмотр больных и биохимическое исследование крови проводились в один и тот же день.

Критериями исключения больных из исследования послужили: тяжелая соматическая патология, которая сопровождалась нарушением системной гемодинамики и метаболизма, психические заболевания и очаговое поражение ЦНС в анамнезе, лакунарные инсульты, тотальная афазия, гемиплегия, выраженные когнитивные нарушения, эпилептические припадки.

Контрольную группу составили 17 испытуемых без клинических признаков церебро-васкулярной недостаточности (ЦВН), сопоставимых по полу и возрасту с группой больных ИИ (Student's t-test, $p < 0,1$).

Во всех случаях было получено информированное письменное согласие на проведение обследования. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской Декларацией для экспериментов, включающих людей.

Биохимические параметры у всех больных определяли однократно при поступлении в клинику, до начала какого-либо лечения. Активность моноаминоксидазы тромбоцитов исследовали по методу [2]. Согласно гипотезе «периферических моделей центральной нервной системы» активность MAO тромбоцитов в определенной степени отражает состояние этого фермента в головном мозге [25].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA for Windows, Версия 6. В связи с малым объемом выборок проверка данных на нормальность распределения проводилась с использованием W-теста Шапиро-Уилки. При согласовании данных с гипотезой нормальности сравнение несвязанных групп и оценка вариабельности переменной проводилось по t-тесту Стьюдента. При отсутствии нормального распределения переменных для отличия независимых выборок применялся непараметрический дисперсионный анализ (тест Краскела-Уоллиса и тест Медианы). Наличие связи признаков оценивалось при помощи непараметрического корреляционного анализа Спирмена (r_s) и логистической регрессии. Во всех видах статистического анализа различия считались значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты

У больных, перенесших ИИ на 4–5 месяце заболевания, во всех случаях был выявлен двигательный (диссоциированные гемипарезы) и сенсорный неврологический дефицит различной степени тяжести, а также нарушения речи (дизартрия или афазия). Как правило, были положительны симптомы орального автоматизма. Во всех случаях отмечались нарушения эмоционально-волевой сферы. Подробное распределение больных ИИ по тяжести неврологического дефицита (суммарный балл по шкале NIHSS) представлено на гистограмме рис. 1. Так как распределение баллов NIHSS у больных ИИ было отлично от нормального (Тест Шапиро-Уилки $W=0,8$, $p=0,000$), были использованы непара-

метрические характеристики переменной NIHSS: медиана ($10,7 \pm 3,16$ Std.Dev) при минимальных – 6 баллов и максимальных – 14 баллов значениях NIHSS. Вид гистограммы (рис. 1) свидетельствует о том, что выраженная очаговая неврологическая симптоматика (>11 баллов NIHSS) отмечалась у 59% больных ИИ. При этом тяжелый неврологический дефицит, представленный грубым гемипарезом (до пlegии в дистальных отделах конечности), гемигипестезией, гемианопсией, а также выраженными нарушениями речи (NIHSS более 14 баллов), был выявлен в 27% случаев (8 больных). Умеренное нарушение неврологических функций в виде негрубого диссоциированного гемипареза и нарушений речи различной степени выраженности (NIHSS 7–12 баллов) наблюдалось в 52% случаев (14 больных). Легкий моторный и сенсорный дефицит, а также легкая подкорковая дизартрия или негрубые нарушения экспрессивной речи (NIHSS – 6 баллов) были выявлены в 19% случаев (5 больных). Таким образом, по тяжести неврологической симптоматики и темпу восстановления нарушенных функций группа больных, перенесших ИИ, была неоднородна.

Изменение активности MAO тромбоцитов в группе больных ИИ с различной тяжестью нарушения неврологических функций было также неоднородным. Усиление активности MAO было выявлено в 37% случаев (10 больных) и снижение MAO – в 30% случаев (8 больных). Как в случаях усиления, так и в случаях снижения активности MAO значения медианы этой переменной достоверно отличались от таковой группы контроля, что подтверждалось результатами непараметрического дисперси-

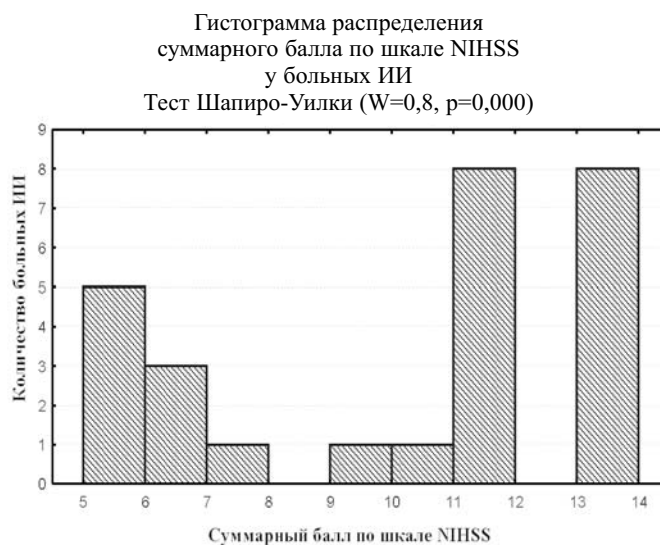


Рис. 1. Характеристика тяжести очагового неврологического дефицита в группе больных ИИ (по данным суммарного балла шкалы NIHSS)

Примечания: Выраженная очаговая неврологическая симптоматика (>11 баллов NIHSS) отмечалась у 59% больных ИИ, тогда как легкий и умеренный неврологический дефицит (≤ 10 баллов NIHSS) выявлялся в 41% случаев.

Активность МАО тромбоцитов в группе больных ИИ и в контрольной группе

Больные ИИ (n=27)	Медиана МАО	Минимальное значение	Максимальное значение	Перцентиль 10,0	Перцентиль 90,0	Станд. Откл.
Повышение МАО (n=10)	14,9*	12,4	33,0	12,4	33,0	8,19
Снижение МАО (n=8)	4,05*	2,0	6,1	2,0	6,1	1,36
МАО в пределах нормы (n=9)	9,3	7,4	10,2	7,4	10,2	0,4
Контроль (n=17)	9,0	8,0	10,0	8,0	10,0	0,7

Примечания: МАО – моноаминоксидаза (нмоль бензальдегида/мг белка в час);

* – $p < 0,000$ по сравнению с контрольными значениями (Тест Краскела -Уоллиса, тест Медианы).

онного анализа (тест Краскела-Уоллиса $H=29,2$; $p=0,0000$; тест Медианы $\chi^2=20,6$, $df=3$, $p=0,000$) (таблица).

В 33% случаев (9 больных) активность МАО оставалась в пределах нормы. На диаграмме в виде «коробочного графика» представлены три различных варианта активности МАО тромбоцитов в группе больных ИИ (рис. 2): повышение (1), снижение (2) и активность МАО в пределах нормы (N). Как следует из анализа диаграммы (рис. 2), повышение активности МАО (1) было связано с резким ростом максимальных (более чем в 5 раз) и увеличением минимальных значений МАО и, соответственно, увеличением медианы переменной (в 1,5

раза) по сравнению с нормативными значениями (N). В отличие от вариантов снижения и нормальной активности МАО, повышение активности этого фермента по сравнению с нормой было неблагоприятно для восстановления неврологических функций. Повышение активности МАО явилось независимым фактором, влияющим на тяжесть неврологического дефицита больных ИИ. По данным логистической регрессии наблюдалась достоверная положительная регрессионная связь показателей тяжести очагового неврологического дефицита (суммарный балл NIHSS) и активности МАО тромбоцитов: критерий сопряженности признаков NIHSS/МАО, $\chi^2(1)=3,58$, $p=0,05$, при отношении шансов (OR) 5,3.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что в группе больных с различной тяжестью очагового неврологического дефицита вследствие перенесенного ИИ выявлено три варианта активности МАО тромбоцитов: повышение, снижение и нормальная активность этого фермента. По сравнению с группой контроля достоверные изменения активности МАО выявлены у 67% больных. Одним из аспектов, связанным с изменением активности МАО у больных, перенесших ИИ, является дисбаланс нейромедиаторов серотонина и норадреналина, так как МАО, обладая различным сродством к серотонину и норадреналину, дезаминирует их с различной скоростью [15]. При ряде психических заболеваний, патогенез которых включает дисбаланс серотонина и норадреналина, установлено изменение активности МАО. У больных с первым эпизодом шизофрении выявлено повышение активности МАО [9], тогда как при хронической шизофрении активность МАО снижается [21]. У больных с тревожной депрессией показано повышение активности МАО, вероятно, отражающее нарушение регуляции этих нейромедиаторов [26]. Как свидетельствуют результаты нашей работы, лишь вариант повышения активности МАО у больных ИИ был связан с выраженным нарушением неврологических функций. Предыдущими нашими исследованиями было показано наличие хронического оксидантного стресса и синдрома неспецифической эндогенной интоксикации у больных с очаговым неврологическим дефицитом вследствие инфаркта мозга [1, 8]. Результаты,

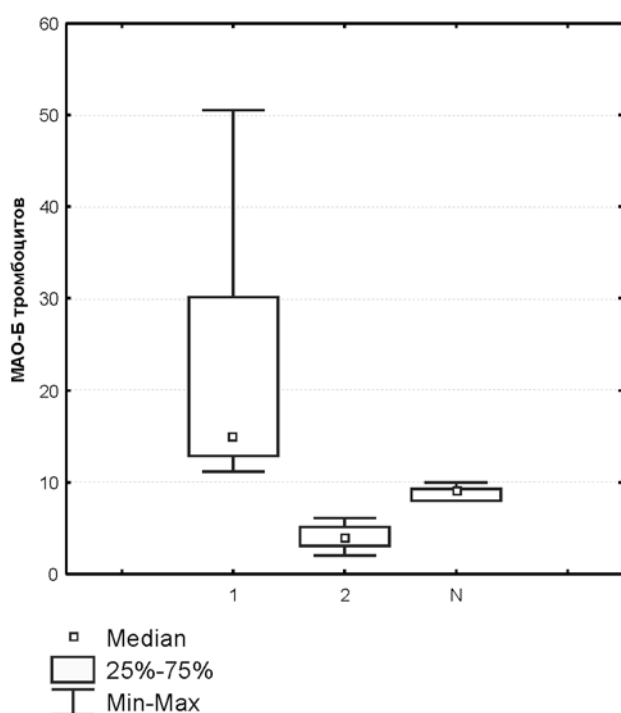


Рис. 2. Диаграмма распределения активности МАО тромбоцитов у больных ИИ (n=27)

Примечания: МАО – моноаминоксидаза (нмоль бензальдегида/мг белка в час). Коробочный анализ свидетельствует о трех вариантах достоверных ($p < 0,000$) изменений активности МАО в группе больных ИИ: (1) повышение активности – (n=10), (2) снижение активности – (n=8), (N) нормальная активность МАО – (n=9).

свидетельствующие об усилении ОС в восстановительном периоде ИИ, были получены рядом авторов [10, 13, 16]. Вероятно, в условиях хронического оксидантного стресса накопление нейротоксических продуктов моноаминоксидазной реакции, таких как альдегиды, аммиак и перекись водорода, вызывает дополнительное резкое усиление процессов перекисного окисления белков и липидов и, соответственно, увеличение деструктивных изменений нейрональной ткани мозга. Известно, что перекись водорода, образующаяся в реакциях дезаминирования, катализируемых МАО, является основным источником свободных радикалов в головном мозге [11, 15, 19]. Вероятно, повышение

активности МАО тромбоцитов можно рассматривать как потенциальный биохимический маркер, связанный с нарушением процессов нейропластичности ткани мозга. Однако малый объем выборки больных ИИ позволяет сделать лишь предварительный вывод о патогенетической связи повышения активности МАО и выраженного нарушения неврологических функций. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят уточнить значимость повышения активности МАО в этиологии и патогенезе процессов деструкции нейрональной ткани мозга, а также выбрать адекватную тактику лечения для этой категории больных, вероятно, связанную с применением препаратов ингибиторов МАО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алферова В.В., Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю. и соавт. Эндогенная неспецифическая метаболическая интоксикация и особенности реакции компенсации в восстановительном периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. 2010. Т. 4, № 2. С. 23–27.
2. Волошина О.Н., Москвитина Т.А. Метод определения активности тромбоцитарной моноаминоксидазы // Лаб. Дело. 1985. № 5. С. 289–291.
3. Громова Е.А. Функциональные взаимоотношения катехоламинергической и серотонинергической систем мозга – антагонизм или реципрокность? // Катехоламинергические нейроны. М.: Наука, 1979. С. 97–110.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. С. 13–14.
5. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание-М, 2000. С. 223–234.
6. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕД пресс-информ, 2008. С. 9–21.
7. Суслина З.А., Пирадов М.А., Танащян М.М. Принципы лечения мозгового кровообращения // Очерки ангионеврологии. М.: Изд. Атмосфера, 2005. С. 206–216.
8. Шкловский В.М., Алферова В.В., Узбеков М.Г. и соавт. Некоторые аспекты нарушения метаболизма у больных, перенесших ишемический инсульт // Журн. неврол. и психиатр. 2008. № 23. С. 23–27.
9. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю., Шмуклер А.Б. и соавт. Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации больных с первым эпизодом шизофрении // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109. С. 173–178.
10. Alexandrova M.L., Bochev P.G. Oxidative stress during the chronic phase of stroke // Free Rad. Biol. Med. 2005. Vol. 39. P. 297–316.
11. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. P. 547–581.
12. Buga A., Dunoiu C., Balseanu A., Popa-Wagner A. Cellular and molecular mechanisms underlying neurorehabilitation after stroke in aged subjects // Roman J. Morphol. Embryol. 2008. Vol. 49, N 3. P. 279–302.
13. Correa M., Maldonado P., da Rosa C.S. Oxidative stress and erythrocyte acetylcholinesterase (AChE) in hypertensive and ischemic patients of both acute and chronic stages // Biomed. Pharmacother. 2008. Vol. 62, N 5. P. 317–324.
14. Frankel M.R., Morgenstern L.B., Kwiatkowski T. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke. Trial // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 952–959.
15. Gorkin V.Z. Studies on the nature and specific inhibition of monoamine oxidases // Neuropharmacology '85. / K.Keleman, K.Magyar, E.S.Visi (Eds.). Budapest: Akademiai Kiado, 1985. P. 9–14.
16. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? // J. Neurochem. 2006. Vol. 97. P. 1634–1658.
17. Holschneider P., Scremin O.U., Huynh L., Chen K. Lack of protection from ischemic injury of monoamine oxidase B-deficient mice following middle cerebral artery occlusion // Neurosci. Letters. 1999. Vol. 259, N 3. P. 161–164.
18. Johansson B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation: The Willis Lecture // Stroke. 2000. Vol. 31. P. 223–230.
19. Kumar M.J., Andersen J.K. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease. Where do we go from here? // Molecular Neurobiol. 2004. Vol. 30, N 1. P. 50–57.
20. Lakhani S.E., Kirchgessner A., Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches // J. Transl. Med. 2009. Vol. 7. P. 97–107.
21. Murphy D.L., Wyatt R.J. Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from schizophrenic patients // Nature. 1977. Vol. 238. P. 225–226.
22. Murphy D.L. Substrate-selective monoamine oxidases. Inhibitor, tissue, species and functional differences // Biochem. Pharmacol. 1978. Vol. 27. P. 1889–1893.
23. Saura J., Luque J.M., Cesura A.M. et al. Increased monoamine oxidase b activity in plaque-associated astrocytes of Alzheimer brains revealed by quantitative enzyme radioautography // Neurosci. 1994. Vol. 62, N 1. P. 15–30.
24. Simon D.K., Stenzel-Poore M.P. Mechanisms of ischemic brain damage // Neuropharmacol. 2008. Vol. 55, N 3. P. 310–318.
25. Stahl S.M. Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man // Psychopharmacol. Bul. 1985. Vol. 21. P. 663–671.
26. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action // Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2006. Vol. 21. P. 109–115.
27. Van der Schyf C.J., Gal S., Geldenhuys W.J. Multifunctional neuroprotective drugs targeting monoamine oxidase inhibition, iron chelation, adenosine receptors, and cholinergic and glutamatergic action for neurodegenerative diseases // Expert Opinion Investigational Drugs. 2006. Vol. 15, N 8. P. 873–886.
28. Yuen K.S.L., Lee T.M.C., Wai Y.Y. Cortical reorganization for response regulation with unilateral thalamic stroke detected by functional MRI // Neurorehab. Neural Repair. 2007. Vol. 21, N 5. P. 467–471.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ МАО У БОЛЬНЫХ С ОЧАГОВОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

В. В. Алферова, М. Г. Узбеков, Э. Ю. Мисионжик, Е. В. Лукьянюк, А. Б. Гехт, В. М. Шкловский

Целью исследования было изучение состояния фермента деградации моноаминов моноаминоксидазы (МАО) у больных с очаговой неврологической симптоматикой и определение возможной связи активности МАО со степенью восстановления неврологических функций. Активность МАО была исследована 27 больным (средний возраст 69±8 лет, 15 жен., 12 муж.), на 4–5 месяце ишемического полушарного инсульта (ИИ). Оценка тяжести неврологического дефицита основывалась на данных клинического осмотра и тестирования по шкалам. У 67% больных было выявлено достоверное изме-

нение МАО ($p < 0,000$), которое было представлено как повышением, так и снижением активности этого фермента. Повышение активности МАО на 4–5 месяце ишемического полушарного инсульта связано с выраженным очаговым неврологическим дефицитом больных. Вероятно, усиление активности МАО в этом периоде заболевания является одним из звеньев патогенеза деструкции нейрональной ткани мозга.

Ключевые слова: моноаминоксидаза, очаговая неврологическая симптоматика, ишемический полушарный инсульт.

PATHOGENETIC ROLE OF MAO-ACTIVITY IN PATIENTS WITH FOCAL NEUROLOGICAL SYMPTOMS

V. V. Alfeyorova, M. G. Uzbekov, E. Yu. Misionzhnik, E. V. Lukyanyuk, A. B. Gekht, V. M. Shklovsky

The goal of this investigation was to study the situation with enzyme degradation of monoamine oxidase (MAO) in patients with focal neurological symptoms, and try to find links between the MAO activity and the degree of recovery of neurological functions. MAO activity was investigated in 27 patients (average age 69±8 years, 15 females and 12 males), 4 to 5 months after an ischemic stroke. The severity of neurological deficit was assessed by results of clinical examinations and test scores. In 67% of patients,

significant changes in the MAO activity were found ($P<0.000$), in both directions – it could be higher and lower. Activation of MAO in the 4-5th month after a stroke was associated with pronounced focal neurological deficit in these patients. Increased MAO activity in this stage of disease could be one of pathogenetic elements of the brain neural tissue destruction.

Key words: monoamine oxidase, focal neurological symptoms, ischemic hemispheric stroke.

Алферова Вера Вадимовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ сосудистых заболеваний головного мозга кафедры неврологии и нейрохирургии №1 ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова; e-mail: valferova@mail.ru

Узбеков Марат Галиевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологии мозга ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru

Мисионжник Эдуард Юльевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии мозга ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Лукьянюк Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Гехт Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии №1 ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова; e-mail: guext@mail.ru

Шкловский Виктор Маркович – доктор психологических наук, профессор, академик РАПН, руководитель отдела ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России