

Роль окислительного стресса в заболеваниях нервной системы – пути коррекции

А.Н.Баринов

Первый московский государственный
медицинский университет
им. И.М.Сеченова, Москва

Свободнорадикальное окисление – универсальный физиологический процесс, постоянно протекающий в клетках. В условиях патологии этот процесс усиливается и становится окислительным стрессом – одним из механизмов повреждения нервной системы, например при инсульте, сахарном диабете, старении и т.д. Назначение антиоксидантной терапии может предотвратить и восстановить неврологические дефицитарные расстройства.

Ключевые слова: окислительный стресс, нейропротективная терапия, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Role of oxidative stress in nervous system disorders and ways of correction

A.N.Barinov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical
University, Moscow

Analysis of data regarding diagnosis and treatment of different diseases of nervous system with significant role of oxidative stress are presented. It is shown that timely initiation of therapy with antioxidants may prevent not only progression of neurologic deficit but also may lead to partial or complete recovery of loosed functions.

Key words: oxidative stress, neuroprotective therapy, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Окислительным стрессом (оксидативным стрессом, от англ. oxidative stress) называется процесс повреждения клетки в результате действия свободных радикалов – реактивных форм кислорода (РФК). Большинство РФК постоянно образуются в клетке – около 5% потребляемого тканями кислорода превращается в свободные радикалы, но их уровень в нор-

Сведения об авторе:

Баринов Алексей Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник отдела неврологии и клинической нейрофизиологии Первого московского государственного Медицинского университета им. И.М.Сеченова.

ме настолько небольшой, что клетка либо инактивирует их с помощью антиоксидантной системы (восстановленный глутатион, витамины С и Е, коэнзим Q, нейтрализующие короткоживущие свободные радикалы РФК, превращаясь при этом в долгоживущие или стабильные радикалы, в которых неспаренный электрон делокализован – окисленный глутатион, аскорбат-радикал, токофероксил-радикал, радикалы коэнзима Q), либо заменяет поврежденные молекулы. Таким образом РФК, образующиеся в качестве побочных продуктов нормального клеточного метаболизма в дыхательной цепи митохондрий, а также других цитоплазматических реакций, не вызывают повреждения клетки. Однако уровень РФК, превышающий защитные возможности клетки, вызывает серьезные клеточные нарушения (например, истощение АТФ). В результате один из наименее реактивных РФК, супероксид, превращается в более агрессивные (гидроксильный радикал и т.п.), что может вызвать окисление и разрушение многих клеточных компонентов – белков и липидов мембран, ДНК. Клетки могут вернуться в исходное состояние при небольших нарушениях. Однако более выраженный окислительный стресс вызывает клеточную смерть. При некрозе клеточная мембрана разрушается и содержимое клетки высвобождается в межклеточное пространство, что может в результате повредить окружающие клетки и ткани и вызвать каскад патологических процессов.

Тем не менее, окислительный стресс нельзя однозначно рассматривать как абсолютно вредный для организма. В некоторых случаях, окислительный стресс используется организмом как защитный меха-

низм. Иммунная система использует его для борьбы с антигенами, а некоторые РФК служат посредниками (первичными мессенджерами) в передаче сигнала.

Воздействие ионизирующего излучения, высоких температур, некоторых химических веществ (нитраты и т.п.) запускает окислительный стресс как патологический процесс, усиливая образование РФК. Известно, что различные органы и ткани в разной степени подвержены действию РФК и демонстрируют различную устойчивость в процессе реализации окислительного стресса. По мнению ряда исследователей, это связано с различным уровнем экспрессии антиоксидантных ферментов и особенностями метаболизма различных тканей. Особенности метаболизма различных типов клеток связаны с устойчивостью к окислительному стрессу через внутриклеточный окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал), который является производным всех биохимических реакций клетки и вычисляется через отношение концентрации восстановленного глутатиона к концентрации окисленного глутатиона.

Наиболее чувствительными к изменению редокс-потенциала являются нейроны головного мозга. А максимальная редокс-устойчивость наблюдается в клетках кожи (это вполне объяснимо, ведь кератиноциты живут в пограничных условиях, в которых доступ кислорода из воздуха практически не ограничен). Именно поэтому окислительный стресс является причиной или важным компонентом многих патологических состояний центральной нервной системы, таких как ишемическое повреждение мозга при инсульте, черепно-мозговая травма, нейродеге-

Медомекси®
(Этилметилгидроксипиридина сукцинат)



**ЭПОХА
ВОЗРОЖДЕНИЯ
НЕЙРОНОВ**

**ТРОЙНОЙ
антиоксидант**

**МЕХАНИЗМ
прямой
антигипоксикант**

**ДЕЙСТВИЯ
метаболический
цитопротектор**

◆ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

- Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга
- Ускоряет ВОССТАНОВЛЕНИЕ памяти, речи, восприятия и функций движения¹

◆ ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

- ВОССТАНАВЛИВАЕТ когнитивные функции: расстройства памяти, концентрации внимания, ориентации

◆ АСТЕНИЯ НА ФОНЕ СТРЕССОРНЫХ ФАКТОРОВ

- УЛУЧШАЕТ адаптацию к воздействию стрессорных факторов

**За счет тройного
механизма действия
ДОКАЗАНО РАБОТАЕТ!**



ЛСР-007438/09
ЛСР-006252/10

**2 ФОРМЫ ВЫПУСКА
НА ВСЕ СЛУЧАИ ЖИЗНИ**

ампулы 50 мг/мл, 2 мл №10 и 5 мл №5,
таблетки 125 мг №30

¹С.А. Румянцев и соавт. «Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте». Актуальные вопросы неврологии. 2009. №3, стр. 8-12.

ООО «Промо-Мед»
г. Москва, 129 090, Проспект Мира,
дом 13, строение 1, офис 106
Телефон: +7 (495) 640-25-28; Факс: +7 (495) 640-25-27

PROMOMED

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

неративные заболевания, а также является одной из составляющих процесса старения. В свете современных представлений о патогенезе мозгового инсульта формирование ишемического каскада повреждения мозга можно представить схемой последовательных этапов:

- 1) снижение мозгового кровотока;
- 2) глутаматная эксайтотоксичность;
- 3) внутриклеточное повышение кальция;
- 4) активация Са-зависимых ферментов;
- 5) повышение синтеза РФК и развитие окислительного стресса;
- 6) экспрессия генов раннего реагирования, локальная воспалительная реакция, апоптоз. На внутриклеточном уровне исполнителями апоптоза являются белки семейства нижних каспаз (downstream caspases) и эндонуклеазы: ДНКза-I, ДНКза-II и $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ эндонуклеаза.

Патогенетические механизмы ишемического каскада присущи также и геморрагическому инсульту и травматической болезни мозга. Однако при геморрагии следует учитывать, что разрушение проводников и нейронов в очаге поврежденного сосуда носит необратимый характер, формирование внутримозгового кровоизлияния быстро ведет к повышению внутричерепного давления. Выделение вазоконстрикторных веществ из излившейся крови ускоряет развитие нарушения кровообращения. Поэтому ишемия при геморрагическом инсульте носит прогрессирующий характер, быстро вовлекая непораженные участки мозговой ткани. Механизмы вторичного повреждения ЦНС при внутримозговом и субарахноидальном кровоизлиянии так же, как и при черепно-мозговой травме, патогенетически имеют много общего с повреждением мозга при ишемии. Одномоментное разрушение клеток приводит к массивному выбросу в кровь биологически активных пептидов с вазотропным, кардиотропным и нейротропным действием. Кроме того, прорыв гематоэнцефалического барьера вызывает сенсibilизацию организма к мозговым аутоантигенам. Аутоиммунный фактор в динамике ЧМТ усугубляет отек головного мозга, влечет за собой появление обширных вторичных геморрагий. Локальное повреждение мозговой ткани, сопровождающееся гиперактивностью протеолиза, является основным пусковым механизмом в развитии системного воспалительного ответа, которое разрешается в синдром полиорганной недостаточности. В половине случаев тяжелого инсульта и черепно-мозговой травмы развиваются однотипные синдромы нарушения витальных функций – синдром полиорганной недостаточности (СПОН): комплекс соматоневрологических расстройств, таких как системная гиперметаболическая гипоксия, цитокиновый эндотоксикоз, вторичные блокады микроциркуляции, прогрессирующий ДВС-синдром, сердечная и сосудистая недостаточность, гиповолемия. СПОН возникает в результате дезадаптации и утраты мозгом регуляторно-трофических влияний, часто при вовлечении подкорковых образований, таламуса, ЛРК с развитием соматогенной деафферентации и трофогенной дизрегуляции с прогрессированием функционально-морфологических мультиорганных расстройств. Характерно быстрое появление системной воспалительной реакции, гнойно-септических осложнений, выраженных трофических расстройств, респираторного дистресс-синдрома с нарушением альвеолярной вентилиации, расстройств моторной функции желудка и кишечника с явлениями застоя, микротромбозов и тромбоэмболии, стрессовых язв, геморрагического

синдрома, энтеральной и печеночно-почечной недостаточности, лабораторно подтвержденных прогрессирующими нарушениями гемостаза.

Понимание патобиохимического процесса повреждения вещества головного и спинного мозга, вне зависимости от генеза ишемического процесса (гипоперфузия при закупорке сосуда или в перифокальной области гематомы, при реактивном ангиоспазме, отек мозга при травме и т.д.) дает теоретическое обоснование применения антиоксидантов и антигипоксантов в качестве нейропротективной терапии. Это подтверждается данными многих исследований, позволившими ввести в стандарты ведения инсульта и черепно-мозговой травмы антиоксиданты с нейропротективными свойствами. Применение вышеуказанных препаратов направлено на прерывание отдаленных последствий ишемии, а именно: торможение местной воспалительной реакции, улучшение трофического обеспечения мозга, нейроиммодуляция, регуляция рецепторных структур, антиапоптотическое действие. К антиоксидантной терапии относится отечественный препарат Медомекси, представляющий собой этилметилгидроксипиридина сукцинат. Препарат активизирует метаболизм тканей мозга, оптимизируя энергосинтезирующие процессы в клетке (на митохондриальном уровне), а также кровоснабжение мозга, улучшая микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры эритроцитов и тромбоцитов. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, улучшает физико-химические свойства мембран (уменьшает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны).

Механизм действия Медомекси

Препарат ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность фермента супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок в клеточной мембране, стабилизирует мембраны клеток крови, уменьшает вязкость крови, увеличивает ее текучесть. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Повышает содержание в головном мозге допамина. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Рекомендуемые дозы Медомекси:

- в остром периоде ОНМК и тяжелой ЧМТ (ушиб головного мозга): в/в капельно по 200–500 мг 5% раствора в изотоническом растворе натрия хлорида каждые 4–6 ч в течение 10 дней;
- в подостром периоде ОНМК: вводится по 200–500 мг/сут (4–8 мл 5% раствора) внутривенно капельно или в/в струйно, 2 нед;
- в раннем восстановительном периоде – 100–200 мг/сут внутривенно струйно или внутримышечно, 2 нед;

- в позднем восстановительном периоде – 100–200 мг/сут (2–4 мл 5% раствора) внутривенно струйно или внутримышечно, 10–20 дней или по 1–2 таблетки (125–250 мг) 3 раза в день, 2–4 нед.

Теоретически существует множество точек приложения для фармакологической коррекции развивающегося мозгового повреждения, основными из которых являются: блокада кальциевых каналов, ингибирование нейротоксичности, обусловленной глутаматом, использование нейротрофических факторов (NGF, BDNF) или стимуляция их образования в мозговой ткани, и, наконец, блокада воспалительной реакции на уровне ЦНС. Но, к сожалению, следует заключить, что подавляющее большинство предлагаемых препаратов показывают демонстративный эффект *in vitro* и в эксперименте на животных, но при клинических испытаниях их эффективность не была объективно доказана. В случае с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, контролируемые клинические исследования Медомекси показали статистически значимые изменения индекса функциональной повседневной активности Бартел уже с первого дня терапии ишемического инсульта. Применение Медомекси в составе базисной терапии инсульта способствует более раннему восстановлению функциональной повседневной активности у пациентов и улучшает социальную адаптацию пациентов уже на 14-й день терапии. До 56% пациентов в группе терапии Медомекси и 42% пациентов в группе лечения другими препаратами этилметилгидроксипиридина на момент окончания лечения оказались полностью или практически независимыми от посторонней помощи. Таким образом, эффективность Медомекси при острых нарушениях мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины не вызывает сомнений. Столь же выраженное клиническое действие оказывает Медомекси при хронической ишемии головного мозга – достоверно улучшаются показатели ориентации, внимания и памяти – основных и наиболее значимых когнитивных функций. При хронической ишемической болезни мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) в фазе декомпенсации препарат следует назначать внутривенно струйно или капельно в дозе 200–300 мг/сут на протяжении 2 нед, затем препарат вводят внутримышечно по 200–300 мг/сут на протяжении последующих 2 нед. Для курсовой профилактики раз в полгода препарат вводят внутримышечно в дозе 100–200 мг/сут на протяжении 2 нед или принимают внутрь по 1–2 таблетки (125–250 мг) 3 раза в день в течение месяца.

Особенно важно профилактическое лечение ишемической болезни мозга у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, у которых когнитивные расстройства наблюдаются вдвое чаще, чем в общей популяции. Исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), изучавшее влияние строгого контроля гликемии (цель HbA_{1c} 6,5%) на риск развития сердечно-сосудистых нарушений у 10 251 пациентов на протяжении 40 мес, не показало снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных, получавших интенсивную гипогликемическую терапию. Более того, смертность в группе пациентов, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, по-

высилась почти в 2 раза, что может объясняться учащением развития гипогликемических состояний, усугубляющихся наличием у больных периферической вегетативной недостаточности. Поэтому гипогликемическая ветвь исследования ACCORD была завешена досрочно. Еще более пессимистичные результаты в отношении этиотропной терапии получены в подисследовании ACCORD-MIND (Memory IN Diabetes), в которое были включены 2977 пациентов из основного исследования ACCORD. Этим больным проводилось динамическое исследование когнитивных функций и MPT головного мозга с измерением плотности серого и белого вещества в динамике. Показано прогрессирующее снижение когнитивных функций по шкале DSST, а также снижение объема вещества мозга с незначительным повышением гиперинтенсивности сигнала от белого вещества у пациентов, получавших интенсивную сахароснижающую терапию. Полученные данные коррелируют с современными представлениями о том, что гипогликемия наряду с ишемией головного мозга способна вызывать каскад биохимических реакций, приводящих к апоптозу нервных клеток, одним из основных патогенетических механизмов которого является окислительный стресс. Именно поэтому применение антиоксидантов, а в частности Медомекси у больных сахарным диабетом является патогенетически обоснованным методом профилактики и лечения поражения периферической и центральной нервной систем.

Анализ литературных данных, касающихся диагностики и лечения различных заболеваний нервной системы, в генезе которых важную роль играет окислительный стресс, а также наш собственный клинический опыт показывают, что своевременное назначение патогенетической терапии антиоксидантами, наряду с первичной и вторичной профилактикой инсульта, помогает не только предотвратить прогрессирование неврологического дефицита, но и может приводить к частичному или полному восстановлению утраченных функций.

Рекомендуемая литература

1. Дамулин И.В. и др. «Применение Этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией». Неврологический журнал. 2009; 14: 1: 38–42.
2. Луцкий М.А., Тонких Р.В., Анибал А.П. и др. Окислительный стресс в патогенезе инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007; 107: S21: 37–42.
3. Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И. и др. Окислительный стресс у больных с мозговым инсультом. Consilium Medicum. Неврология. 2010; 2: 14–17.
4. Румянцева С.А. и др. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. Актуальные вопросы неврологии. 2009; 3: 8–12.
5. Bonda D.J., Wang X., Perry G. et al. Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention. Neuropharmacology. 2010; 59 (4–5): P290–4.
6. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ. Res. 2010; 107 (9): 1058–70.
7. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D. et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open label substudy. The Lancet Neurology. 2011; 10: 969–977.
8. Romano A.D., Serviddio G., de Mattheis A., Bellanti F., Vendemia G. Oxidative stress and aging. J. Nephrol. 2010; 23 Suppl 15: 29–36.