

УДК 616.831-005:577.1

В.В. Бардымов, В.В. Шпрах, Л.С. Колесниченко, Н.В. Берлан, М.П. Сергеева

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)
Государственный медицинский университет (Иркутск)

Городская клиническая больница № 8 (Иркутск)

Обследована группа больных ишемическим инсультом. Проведено исследование показателей системы глутатиона. Выявлено повышение концентрации глутатиона в плазме, активности глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, зависящее от выраженности неврологического дефицита больных инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, больные, антиоксидантная система, глутатион

STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

V.V. Bardymov, V.V. Shprah, L.S. Kolesnichenko, M.P. Sergeyeva

State Institute of Physicians' Training, Irkutsk
Irkutsk State Medical University, Irkutsk
City Clinical Hospital N 8, Irkutsk

The paper presents the results of examination of the group of the patients with ischemic insult. There has been studied the parameters of glutathione system. It was revealed that concentration of glutathione in plasma, activity of glutathionperoxidase and glutathione-transferase were increased and dependant on severity degree of clinical manifestation.

Key words: ischemic stroke, patients, antioxidant system, glutathione

В связи с широкой распространенностью, высоким уровнем летальности и инвалидизации, как у нас в стране, так и за рубежом, проблемы, связанные с сосудистыми заболеваниями головного мозга, приобрели большое медицинское и социальное значение [2, 3]. В мире около 6 млн. человек переносят инсульт ежегодно, в России регистрируется более 450 тысяч инсультов в год. По данным международных эпидемиологических исследований (World Development Report) в мире от инсульта умирают 4,7 млн. человек ежегодно, а по материалам Всемирной Организации Здравоохранения частота инсультов составляет от 1,5 до 7,4 на 1000 населения. Среди причин смертности цереброваскулярные заболевания занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

Высокая медико-социальная значимость инсультов обуславливает необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования заболевания. Одним из ведущих патогенетических звеньев инсульта является оксидативный стресс [4]. При ишемии головного мозга (ИГМ) наблюдается нарушение работы дыхательной цепи митохондрий с возрастанием потока свободных электронов и образованием активных форм кислорода [2]. Сами активные фор-

мы кислорода способны модифицировать белки, нуклеиновые кислоты, вызывать перекисное окисление липидов, в результате которого нарушается целостность мембран и происходит гибель клеток [4]. В антиоксидантной защите важнейшая роль отводится системе глутатиона [4]. Глутатион содержится во всех клетках и тканях высших живых организмов и имеет большое значение для окислительно-восстановительных реакций в связи со способностью сульфгидрильной группы (SH-) цистеина вступать в обратимую связь. Глутатион в организме выполняет очень важные функции: обеспечивает функциональную активность белков, в том числе и ферментов, защищает клетки от активных кислородных соединений, сохраняет активность мембран, участвует в обмене эйкозаноидов, является резервом цистеина, влияет на синтез нуклеиновых кислот, участвует в метаболизме ксенобиотиков, повышает резистентность к вредным факторам, влияет на пролиферативные процессы. Клинические исследования по состоянию системы глутатиона при церебральной ишемии противоречивы. По данным [5, 6] при ИГМ происходит повышение концентрации восстановленного глутатиона, активности глутатионпероксидазы, а по другим — концентрация глута-

тиона и активность глутатионпероксидазы в крови снижались [7]. N. Ishibashi (2002 г.) сообщает о повышении толерантности к ИГМ мышцей со сверхэкспрессией глутатионпероксидазы.

В связи с вышеизложенным, целью нашей работы явилось изучение состояния системы глутатиона у больных ишемическим инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 75 больных ишемическим инсультом (ИИ). Все больные находились на стационарном лечении, получали стандартную терапию. Первую группу составили 9 больных ИИ легкой степени тяжести (ИИ-1), средний возраст $62,3 \pm 3,5$ года, во вторую группу вошли 32 больных с ИИ средней степени тяжести (ИИ-2), средний возраст $63,7 \pm 2,1$ года и третью группу образовали 34 пациента с тяжелой степенью ИИ (ИИ-3), средний возраст $70,5 \pm 1,8$ лет. Оценку степени тяжести заболевания проводили с использованием шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [4]. Контрольную группу составили 23 человека соответствующего возраста, не страдающих изучаемой патологией. Забор крови проводили утром натощак с 8 до 9 час. в пробирку с гепарином. Центрифугированием проб при 8000 об./мин. в течение 15 мин. разделяли на плазму и эритроциты. Эритроциты промывали физиологическим раствором, затем гемолизировали холодной дистиллированной водой в соотношении 1 : 3 и центрифугировали 15 мин. при 8000 об./мин. Полученную надосадочную жидкость использовали как ферментный препарат. Все этапы проводили при температуре 4 – 6 °С. Активность глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО) определяли стандартными спек-

рофотометрическими методами. Определение восстановленного глутатиона (GSH) проводили с 5', 5-дितिобис-2нитробензоатом. Сравнение результатов производили по формулам математической статистики с использованием критериев F, t и d для несвязанных выборок. Разницу сравниваемых показателей считали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлены изменения в системе глутатиона в группах больных ИИ относительно контрольной группы. В группе больных ИИ-1 до лечения отмечалось достоверное повышение активности глутатионпероксидазы (ГПО) в плазме по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) (табл. 2). У больных с ишемическим инсультом средней степени (ИИ-2) установлено существенное повышение активности ГТ в эритроцитах ($p < 0,01$) и ГПО в плазме ($p < 0,05$) на фоне повышения восстановленного глутатиона (GSH) относительно контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 1, 2). В этой группе больных после проведения лечения было установлено достоверное снижение ГПО в эритроцитах по сравнению с показателями ГПО до лечения больных ($p < 0,05$). В группе больных ИИ-3 с тяжелой степенью ИИ зарегистрировано достоверное повышение ГПО как в плазме ($p < 0,001$), так и в эритроцитах ($p < 0,05$) сравнительно с контрольной группой (табл. 1, 2). У больных ИИ-3 после проведения лечения активность глутатионзависимых ферментов и концентрация GSH не отличались от соответствующих показателей до начала лечения и оставалась на прежнем уровне. Активность глутатионредуктазы (ГР) во всех группах больных ИИ была стабильной относительно контрольной группы (табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели концентрации глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов в эритроцитах у больных ишемическим инсультом

Формы ИГМ	N	GSH	ГПО	ГТ	ГР
Контрольная группа	23	$2,27 \pm 0,20$	$27,4 \pm 3,52$	$4,44 \pm 0,44$	$2,76 \pm 0,30$
Ии-1	9	$2,08 \pm 0,19$	$36,2 \pm 6,13$	$4,95 \pm 0,64$	$3,09 \pm 0,59$
Ии-2	32	$2,47 \pm 0,22$	$35,2 \pm 3,11$	$\uparrow^{**}6,99 \pm 0,77$	$2,37 \pm 0,19$
Ии-3	34	$2,78 \pm 0,20$	$\uparrow^{***}44,2 \pm 5,50$	$5,79 \pm 0,55$	$2,65 \pm 0,24$

Примечание: в таблице концентрация глутатиона в эритроцитах выражается в ммоль/л, в плазме – в мкмоль/л, активность ферментов – в нмоль/мин. на 1 мг белка. ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. \uparrow – увеличение показателя.

Таблица 2

Показатели концентрации глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов в плазме у больных ишемическим инсультом

Формы ИГМ	N	GSH	ГПО	ГТ	ГР
Контрольная группа	23	$21,7 \pm 3,2$	$2,64 \pm 0,33$	$1,02 \pm 0,11$	$0,38 \pm 0,03$
Ии-1	9	$25,1 \pm 3,0$	$\uparrow^{**} 6,77 \pm 1,31$	$0,84 \pm 0,25$	$0,32 \pm 0,031$
Ии-2	32	$\uparrow^{*}31,9 \pm 3,8$	$\uparrow^{*} 4,40 \pm 0,68$	$1,47 \pm 0,19$	$0,45 \pm 0,04$
Ии-3	34	$31,6 \pm 4,9$	$\uparrow^{***} 9,49 \pm 1,67$	$1,16 \pm 0,18$	$0,54 \pm 0,06$

Примечание: в таблице концентрация глутатиона в эритроцитах выражается в ммоль/л, в плазме – в мкмоль/л, активность ферментов – в нмоль/мин на 1 мг белка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, \uparrow – увеличение показателя.

Таким образом, изменения активности ферментов метаболизма глутатиона установлены во всех группах больных ИИ, однако концентрация GSH повышалась только у больных ИИ средней степени тяжести.

Известно, что при ИГМ резко активизируются процессы свободнорадикального окисления, ведущие к увеличению концентрации активных форм кислорода [1]. Активные формы кислорода обладают повреждающим действием на мозговую ткань [2]. Одним из этапов окислительной цепи является образование перекиси водорода. Распад перекиси водорода происходит под действием каталазы и ГПО, а в ткани мозга преимущественно с помощью ГПО [5]. В этой связи, резонно было бы ожидать активизации работы антиоксидантной системы, в том числе и системы глутатиона у больных ИИ. Глутатион выполняет важную роль в защите от ксенобиотиков и их метаболитов, обезвреживает органические соединения почти всех химических классов [4].

В группах больных ИИ изменения в системе глутатиона чаще всего приводили к повышению активности ГПО. Обращает внимание, что у больных с меньшей степенью тяжести заболевания (ИИ-1 и ИИ-2) активность ГПО увеличилась только в плазме (табл. 2). В свою очередь, у больных ИИ с тяжелым течением заболевания (ИИ-3) активность ГПО была достоверно выше показателей контрольной группы, как в плазме, так и в эритроцитах (табл. 1, 2).

Таким образом, отмечена динамика повышения активности ГПО в плазме в зависимости от тяжести заболевания относительно контрольной группы: ИИ-1 — повышение на 157 %, ИИ-2 — на 69 %, ИИ-3 — на 261 %. Активность ГПО в эритроцитах повышалась только в группе больных ИИ-3 на 63 % по сравнению с контрольной группой.

Как известно, ГПО относится к ключевым ферментам антиоксидантной системы и антиоксидантные функции выполняет внутри клетки, обезвреживая наиболее токсичные малые концентрации пероксидов [4, 5]. При острой ишемии головного мозга задачу защиты мозга и сохранения единства мозговой ткани помогает выполнять система глутатиона.

Таким образом, у больных ИИ наблюдается напряжение антиоксидантной системы глутатиона, изменения активности ключевых ферментов сохраняются в период после окончания лечения. В этой связи повышение защитных функций клеток с назначением антиоксидантной терапии будет способствовать процессам нейропротекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ишемическим инсультом происходит активация антиоксидантной глутатионовой системы. Изменения активности ферментов и уровень концентрации восстановленного глутатиона зависят от степени тяжести ишемического инсульта и выраженности неврологического дефицита больных. Глутатионпероксидаза у больных ишемическим инсультом является самым реагируемым ферментом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. Инсульт / Б.С. Виленский. — СПб., 1995. — 288 с.
2. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 327 с.
3. Ланкин В.З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: *pro et contra* / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 72–81.
4. Одинак М.М. Нарушения кровообращения головного мозга: медикаментозная коррекция повреждений сосудистого русла / М.М. Одинак, И.А. Вознюк // СПб., 2002. — С. 15–18.
5. Anderson M.F. The effects of focal ischemia and reperfusion on the glutathione content of mitochondria from rat brain subregions / M.F. Anderson, N.R. Sims // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 81, N 3. — P. 541–549.
6. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients / A. Cerubini, M.S. Polydory, M. Brenchi et al. // Stroke. — 2000. — Vol. 3, N 10. — P. 2295–3000.
7. Glutathione peroxidase inhibits cell death and glial activation following experimental stroke / N. Ishibashi, O. Prokopenko, M. Weisbort-Lefkowitz, K.R. Reuhl // Brain Res. Mol. Brain Res. — 2002 — Vol. 109 (1–2) — P. 34–44.