

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ГИПОТИРЕОЗЕТ.В. Бараховская¹, Л.С. Колесниченко¹, Н.В. Верлан²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Козлова, кафедра органической и бионеорганической химии, биохимии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко; ²Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – д.м.н., доц. Н.В. Верлан)

Резюме. Представлено изучение изменений системы глутатиона в эритроцитах и плазме крови у больных, страдающих сочетанной патологией: хронической церебральной ишемией и гипотиреозом.

Ключевые слова: антиоксидантная защита, метаболизм глутатиона, хроническая церебральная ишемия, гипотиреоз.

FREE RADICAL DAMAGES IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA AND HYPOTHYROIDISMТ.В. Barakhovskaya¹, Л.С. Kolesnichenko¹, N.V. Verlan²

(¹Irkutsk State Medical University, ²Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. We have discussed the problem of changes in metabolic glutathione system in erythrocytes and blood plasma in patients with chronic cerebral ischemia and hypothyroidism.

Key words: antioxidant protection, metabolic glutathione, chronic cerebral ischemia, hypothyroidism.

Хроническая церебральная ишемия (ХЦИ) – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленный сосудистой мозговой недостаточностью. Термин дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ, синоним ХЦИ), предложен Г.Н. Максудовым, В.М. Коганом и Е.В. Шмидтом в 1958 году, был позднее включен в отечественную классификацию поражений головного мозга [8].

В настоящее время анализируется взаимосвязь сосудистых церебральных нарушений с формированием в организме у больных гипотиреозом свободнорадикального оксидативного стресса, к повреждающему действию которого мозг проявляет высокую чувствительность [2,3,6].

С развитием современных представлений об «окислительном стрессе» и перекисном окислении липидов (ПОЛ) как об универсальном механизме повреждения клеток и тканей связано формирование новых подходов в лечении заболеваний дисметаболической природы [1,7]. Практически при всех состояниях имеет место неконтролируемое образование активных форм кислорода, больше всего их образуется в дыхательной цепи митохондрий, что приводит к интенсификации ПОЛ [2,4].

Организм человека располагает целым рядом сложных биохимических систем, во многом определяющих чувствительность к действию различных гипоксических состояний. К их числу относится и система глутатиона. Она принимает участие в реализации целого ряда важнейших физиологических процессов: детоксикации и антиоксидантной защиты; в оптимизации углеводного, липидного, белкового и нуклеинового обменов; в регуляции клеточной пролиферации и т.д. [5,9].

Все это позволяет рассматривать обмен глутатиона в качестве механизма обеспечения неспецифической резистентности организма при широком круге гипоксических состояний (G. Wu et al., 2004), включая церебральную ишемию и гипотиреоз [10].

Обобщающих сведений о состоянии свободнорадикальных процессов в головном мозге при хронической церебральной ишемии и гипотиреозе в литературе не приводится.

Целью настоящей работы явилось изучение изменений системы глутатиона в эритроцитах и плазме крови у больных ДЭ в сочетании с гипотиреозом.

Материалы и методы

Проведено обследование 76 больных, из них 38 – с

ДЭ, у 17 из которых эта патология сочеталась с гипотиреозом. Контролем служила группа из 21 обследованного без признаков цереброваскулярной и эндокринной патологии. При выполнении клинического раздела работы анализировался анамнез заболевания, медицинская документация, подтверждающая ДЭ и гипотиреоз, данные объективного статуса, результаты общеклинического обследования (анализы крови, мочи, биохимические показатели крови, ЭКГ). При необходимости использовали дополнительные методы диагностики: ЭЭГ, РЭГ, ультразвуковую доплерографию. Больные проконсультированы неврологом, эндокринологом, офтальмологом. Больным с ДЭ проводили стандартное базисное лечение гипотензивными препаратами. Больные с гипотиреозом находились на заместительной гормональной терапии левотироксином в дозе 1,6-1,8 мкг/кг под контролем уровня ТТГ в диапазоне 0,4-4,0 мМЕ/л.

Концентрацию глутатиона (GSH) определяли по реакции с 5',5'-ди-тиобис-2-нитробензоатом, активность глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионтрансферазы (ГТ) – стандартными спектрофотометрическими методами. Забор крови производился дважды: при поступлении больных в стационар (до начала лечения) и при выписке из стационара (после курса терапии).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием критериев F, t Стьюдента и t Велча. Анализировались только значимые изменения (p<0,05).

Результаты и обсуждение

В контрольной группе практически здоровых лиц концентрация GSH в эритроцитах была значительно выше, чем в плазме (в 100-128 раз). Различие в показателях содержания GSH в эритроцитах и плазме свидетельствует о том, что GSH относится к внутриклеточным компонентам с высокой функциональной активностью. В свою очередь, концентрация глутатиона в плазме может косвенно отражать процессы, протекающие в тканях и клетках в норме и при патологических состояниях.

У больных с ДЭ отмечается снижение концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитах в сравнении с контролем на 17 Д% (табл. 1). В плазме значимых изменений не отмечено. Известно, что глутатион является главным восстановителем в клетке, он необходим для противодействия активным формам кислорода. Возможно, установленное снижение глутатиона в эритроцитах может косвенно отражать нарастающую по-

Таблица 1

Показатели концентрации глутатиона в эритроцитах и плазме больных дисциркуляторной энцефалопатией и гипотиреозом

Субстрат	Группа	n	Значение
Эритроциты	Контроль	15	2,57±0,19
	ДЭ	38	2,14±0,07 *
	ДЭ и гипотиреоз	17	2,53±0,10 ^{aaa}
Плазма	Контроль	18	20,30±2,53
	ДЭ	38	27,10±2,59
	ДЭ и гипотиреоз	17	99,10±12,37 ^{***; aaa}

Примечание: концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах выражена – в ммоль/л; в плазме – мкмоль/л; n – число наблюдений; значимость различий с группой контроля: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия; значимость различий между группами: а – p < 0,05; aa – p < 0,01; aaa – p < 0,001.

требность в нем при хронической церебральной ишемии на клеточном уровне.

Таблица 2

Показатели активности ферментов глутатиона в эритроцитах и плазме больных дисциркуляторной энцефалопатией и сочетанной патологией

Показатели	Контроль (n=12-17)	ДЭ (n=38)	ДЭ и гипотиреоз (n=17)
ГПО	эритроциты	17,42±1,92	22,34±1,08*
	плазма	2,18±0,24	1,89±0,07
ГТ	эритроциты	3,02±0,20	10,50±0,53***
	плазма	1,2±0,11	1,77±0,11***
ГР	эритроциты	2,19±0,19	1,95±0,21
	плазма	0,34±0,02	0,34±0,01

Примечание: активность ферментов метаболизма глутатиона выражается: – в нмоль/мин на 1 мг белка; n – число наблюдений; значимость различий с группой контроля: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001; значимость различий между группами: а – p < 0,05, aa – p < 0,01, aaa – p < 0,001; ГПО – глутатионпероксидаза; ГТ – глутатионтрансфераза; ГР – глутатионредуктаза; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

При ДЭ активность ГПО в эритроцитах повысилась на 28 Д% в сравнении с группой контроля. В плазме значимых изменений активности этого фермента не выяв-

лено. Для активности ГТ было характерно увеличение на 248 Д% в эритроцитах и в плазме на 48 Д%.

Значимых сдвигов в активности ГР не было зарегистрировано ни в эритроцитах, ни в плазме при сопоставлении ДЭ с контролем (табл. 2).

Таким образом, наибольшие изменения были зафиксированы в активности ГТ эритроцитов и плазмы. Этот фермент обладает выраженной антиоксидативной функцией, использует глутатион для конъюгации с метаболитами перекисного окисления липидов, увеличивает защиту мембран клеток. Поэтому данные изменения можно рассматривать как адаптивные.

В группе больных с сочетанной патологией в эритроцитах отмечено незначимое снижение концентрации глутатиона, в плазме же – ее резкое повышение на 388 Д% по сравнению с данными группы контроля и в исследуемой группе данный показатель был на 266 Д% выше, чем у больных ДЭ (табл. 1, 2).

Активность ГПО в эритроцитах повысилась у больных с сочетанной патологией относительно группы контроля на 81 Д%, а в плазме – на 65 Д%. Показатели активности ГТ уменьшились в эритроцитах на 29 Д% и в плазме на 64 Д%. Активность фермента ГР в эритроцитах значимо не изменилась в группе сочетанной патологии, а в плазме – увеличилась на 56 Д% по сравнению с контролем.

ГР – это единственный фермент, прямо восстанавливающий глутатион. Одна из причин резкого повышения концентрации глутатиона в плазме – значительное возрастание активности этого фермента в эритроцитах. Резкое возрастание концентрации глутатиона в плазме может быть и связано со значительным падением уровня активности ГТ и в эритроцитах и в плазме.

Таким образом, у больных ДЭ в сочетании с гипотиреозом наблюдались как качественные, так и количественные сдвиги в системе глутатиона. Из изученных трех ферментов метаболизма глутатиона отмечалась реакция со стороны ГПО, ГР и значительное падение активности ГТ как в плазме, так и в эритроцитах.

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С., Белосножкина Е.С., Павличенко И.И., Басов А.А. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т.53. №2. – С.49-54.
- Владимиров Ю.А., Азизов О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Сер. Биомедицина –1991. – Т.29. – С.
- Глинник С.В., Романовский И.В., Ринейская О.Н. и др. Гормональный статус и состояние системы перекисного окисления липидов в ткани мозга крыс при хроническом стрессе на фоне гипотиреоза // Изд. АН БССР Сер. мед. наук. – 2007. – №2. – С.55-59.
- Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол- дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции // Биохимия. – 2009. – Т. 55. №4. – С.330-355.

- Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биохимия. – 2009. – Т.55. №3. – С.225-240.
- Лейкок Д., Вайс П. Основы эндокринологии. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропат. и психиатр. – 1985. – №9. – С.1281-1288.
- Comhair S.A., Erzurum S.C. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase // Antioxid. Redox Signal. – 2005. – Vol. 7. – P.72-79.
- Wu G., et al. Glutathione metabolism and its implications for health // J. Nutr. – 2004. – Vol.3. №134. – P.489-492.

Информация об авторах: 664007, Иркутск, ул. Карла-Либкнехта, 97 А, кв. 46. e-mail: tvbar@bk.ru, Бараховская Татьяна Васильевна – ассистент кафедры, Верлан Надежда Вадимовна – заведующая кафедрой, д.м.н., Колесниченко Лариса Станиславовна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор