

УДК 616.45-001.1/31612.397

ФОРМИРОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ОДНОГО ИЗ ЗВЕНЬЕВ СЛОЖНОГО ПАТОГЕНЕЗА СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ – ИНСУЛЬТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Луцкий М.А., Земсков А.М., Смялянец М.А., Лушникова Ю.П.*ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия»,
Воронеж, e-mail: Lustky@yml.ru*

Настоящее исследование посвящено изучению механизма развития окислительного стресса, одного из звеньев сложнейшей цепи патогенеза социально значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза. Инсульт, входящий в рубрификацию цереброваскулярных заболеваний, является лидирующей причиной смертности и инвалидизации. Рассеянный склероз в процессе течения заболевания ведет к быстрому развитию инвалидизации. Научная ценность и практическая значимость работы, верифицирующей окислительный стресс при инсульте и рассеянном склерозе, направлена на изучение сложнейших механизмов патогенеза и позволит разработать перспективные патогенетически обусловленные подходы к лечению этих тяжелых заболеваний нервной системы. Это позволит добиться снижения смертности от инсульта и улучшения качества жизни пациентов после перенесенного инсульта и пациентов, страдающих рассеянным склерозом.

Ключевые слова: окислительный стресс, патогенез, инсульт, рассеянный склероз

FORMATION OF OXIDATIVE STRESS, A COMPONENT OF THE COMPLEX PATHOGENESIS OF THE SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM – STROKE AND MULTIPLE SCLEROSIS

Lutskiy M.A., Zemskov A.M., Smelyanets M.A., Lushnikova Y.P.*Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: Lustky@yml.ru*

The present research is dedicated to the study of the mechanism of oxidative stress, a component of the complex pathogenesis of the socially significant diseases of the Nervous System – Stroke and Multiple Sclerosis. Stroke, classified as a cerebrovascular disorder, is a predominant cause of mortality and disability. Multiple sclerosis, in the course of its clinical development, leads to rapid invalidization. The scientific value and practical relevance of the research verifying the presence of oxidative stress in Stroke and Multiple Sclerosis are focused on a comprehensive study of complex pathogenic mechanisms and will make it possible to develop prospective pathogenetically predetermined approaches to treatment of these severe diseases of the Nervous System. This will let us achieve the mortality rate reduction and improvement of the life quality of patients with recent stroke or suffering from Multiple Sclerosis.

Keywords: oxidative stress, pathogenesis, Stroke, Multiple Sclerosis

При любой патологии в организме создаются условия для интенсификации свободнорадикального окисления липидов и белков (СРО), в результате чего значительно возрастает количество молекулярных, первичных, вторичных и конечных продуктов, которые являются мощными прооксидантами, инициирующими процессы СРО. Развивается так называемый феномен «снежной» лавины, а именно: количества молекулярных первичных, вторичных и конечных продуктов значимо возрастает. Следующий этап этого процесса – проявление функционального дисбаланса в неферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ), которая не справляется с задачами регламентации и лимитирования уровней активных форм кислорода, свободных радикалов и молекулярных продуктов СРО, в результате чего создаются условия для формирования «свободнорадикальной

патологии», или окислительного стресса. Стресс именно окислительный, а не оксидантный или оксидативный, как его называли раньше и порой называют и сейчас в публикуемых изданиях. Термин окислительный стресс более адаптирован для обозначения самого процесса, лежащего в основе его формирования, а именно свободно-радикального окисления. Оксиданты, прооксиданты и антиоксиданты являются «боевыми» единицами процесса свободно-радикального окисления и окислительного стресса. При этом отмечена прямая связь между уровнем активных форм кислорода, свободных радикалов, молекулярных продуктов СРО и интенсивностью проявления окислительного стресса, а именно их избыток как проявление окислительного стресса приводит к нарушению функционального и структурного состояния клеточных биомембран, что является одним из ключевых направлений в развитии патологии. Необ-

ходимо выделить два блока формирования окислительного стресса:

1. Интенсификация процессов СРО липидов и белков.

2. Функциональный дисбаланс в ферментативном и неферментативном звеньях эндогенной системы АОЗ.

Современные теории полигенной системы защиты организма рассматривают не только иммунную систему как основной фактор защиты, но и систему метаболизма, которая формирует метаболический барьер для защиты организма, или, выражаясь образно, метаболический иммунитет. Исходя из этих позиций взаимодействие процессов СРО и эндогенной системы АОЗ можно считать одним из механизмов развития метаболического иммунитета, тогда и окислительный стресс как проявление нарушения согласованного взаимодействия процессов СРО липидов и белков и эндогенной системы АОЗ можно рассматривать как поломку одного из механизмов в едином комплексе метаболического иммунитета, что окажет негативное влияние на жизнедеятельность организма и его взаимоотношение с меняющимися факторами внешней среды, что приведет к дезадаптации организма и развитию патологии. Таким образом, окислительный стресс следует рассматривать как одно из звеньев сложнейшего механизма патогенеза инсульта и рассеянного склероза [1, 2, 5]. Настоящее исследование посвящено верификации окислительного стресса, одного из звеньев сложнейшего патогенеза медико-социально и экономически значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза. Инсульт входит в рубрику цереброваскулярных заболеваний, являясь лидирующей причиной смертности, негативно влияющей на демографические показатели населения Российской Федерации. Рассеянный склероз – актуальнейшая проблема современной клинической неврологии. Болеют молодые талантливые юноши и девушки. Тяжелое течение этого заболевания приводит к высокой степени инвалидизации, выводя из активной творческой колеи жизни перспективную работоспособную часть населения. Научная ценность и практическая значимость работ, направленных на изучение сложнейших механизмов патогенеза инсульта и рассеянного склероза, состоит в том, что они позволяют разрабатывать перспективные патогенетически обусловленные подходы к лечению этих социально значимых заболеваний нервной системы [6].

Целью настоящего исследования является верификация двух блоков формирования окислительного стресса при инсульте и рассеянном склерозе.

Материалы и методы исследования

Группу исследования составили 120 пациентов, из них 60 больных с инсультом: ишемический инсульт (ИИ) – 30 и геморрагический (ГИ) – 30. Вторая группа пациентов – 60 больных рассеянным склерозом, которые были подразделены на 2 подгруппы: первично прогрессирующая форма клинического течения рассеянного склероза (ППРС) – 30, вторично прогрессирующая форма клинического течения рассеянного склероза (ВППРС) – 30. В контрольную группу вошли 30 исследуемых человек сопоставимого возраста с клиническими группами, но без проявлений заболеваний нервной системы – доноры.

В качестве субстратов для определения динамики параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков, а именно параметров первичных, вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков и активности эндогенной системы антиоксидантной защиты по маркерам неферментативного звена: витамин Е и восстановленный глутатион и ферментативного звена: глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, верифицирующей окислительный стресс при инсульте и рассеянном склерозе, у всех 120 пациентов использовалась цельная стабилизированная кровь, сыворотка, плазма крови и взвесь эритроцитов, полученные общепринятыми в биологической методологии способами. Таким же образом было проведено исследование субстратов и у 30 доноров. При этом применялись следующие методики исследования: спектрофотометрия, спектрокалориметрия, фотоэлектрокалориметрия и биофлуоресценция. Для оценки достоверности различия показателей в сравниваемых группах по каждому показателю математически были рассчитаны выборочные средние, а также 95 % доверительные интервалы для генеральных средних.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами получены результаты параметров вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков при ишемическом и геморрагическом инсульте, а также при рассеянном склерозе первично и вторично прогрессирующей клинической формы течения заболевания, которые представлены на рис. 1 и 2. Вторичный продукт свободнорадикального окисления липидов, а именно малоновый диальдегид, образуется в результате окислительной модификации углеводородных хвостов молекул липидов и жирных кислот, фактически в результате распада диеновых конъюгатов и кетодиенов. Повышение параметров малонового диальдегида свидетельствуют об избыточной активации процессов свободнорадикального окисления. Малоновый диальдегид очень токсичен и химически активен. Увеличение параметров малонового диальдегида сопровождается заметным снижением активности глюкозо-6-фосфатазы в эндоплазматическом ретикулуме, а также различных АТ-Фаз и ацетилхолинэстеразы в эритроцитах.

Таким образом малоновый диальдегид оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран. Способствует

увеличению их проницаемости для Ca^{2+} , что может влиять на возникновение его избытка в клетке с реализацией повреждающего действия.

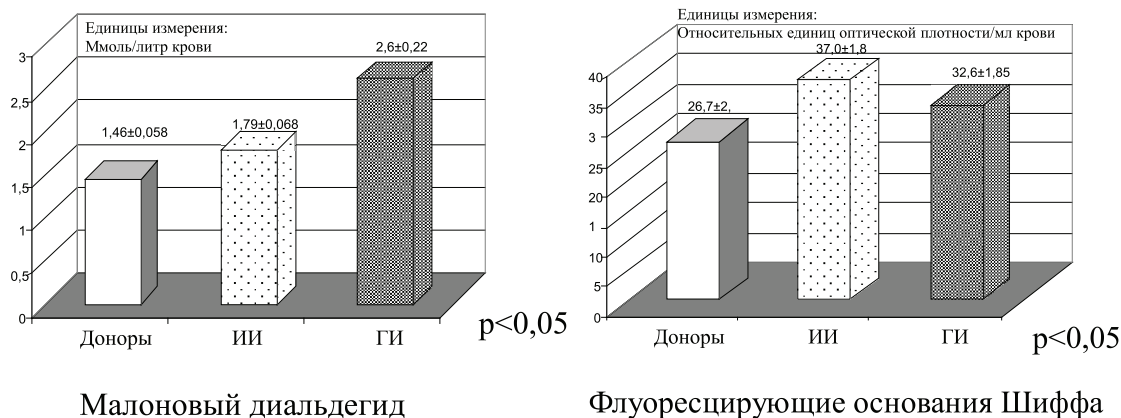


Рис. 1. Ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт (ГИ)

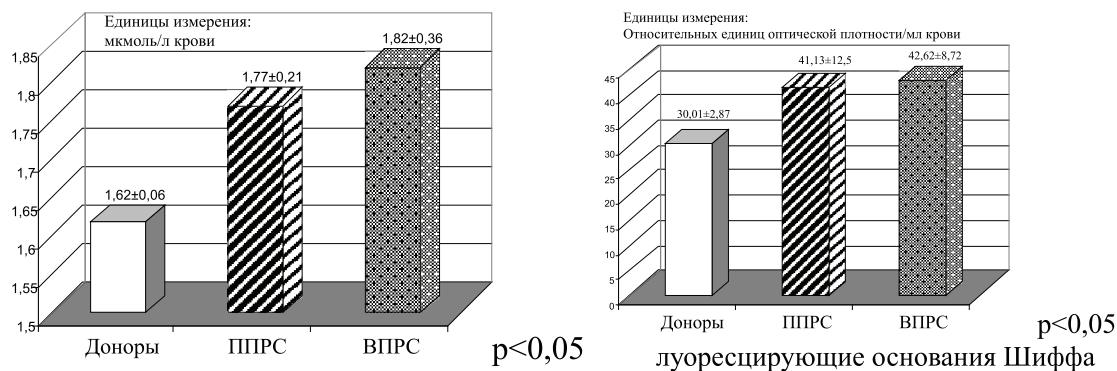


Рис. 2. Рассеянный склероз. Первично прогрессирующая (ППРС) и вторично прогрессирующая (ВПРС) клинические формы течения рассеянного склероза

На представленных рисунках при ишемическом, в большей степени геморрагическом инсульте, а также при склерозе первично и вторично прогрессирующих клинических формах рассеянного склероза четко отмечено увеличение параметров малонового диальдегида, что подтверждает интенсификацию процессов свободнорадикального окисления липидов при вышеперечисленных клинических формах заболеваний. Вторичный продукт СРО – малоновый диальдегид, взаимодействуя с N-концевыми остатками аминокислот и аминокетонами фосфолипидами, образует конъюгированные флуоресцирующие соединения типа основания Шиффа. Эти соединения являются более стабильными, конечными продуктами СРО липидов и белков. Их утилизация в организме происходит с очень низкой скоростью, в результате чего они накапливаются в тканях организма как

балласт. Увеличение параметров оснований Шиффа при геморрагическом и больше при ишемическом инсульте, а также при первично прогрессирующей и вторично прогрессирующей клинических формах течения рассеянного склероза свидетельствует о тенденции к хронизации и избыточной активации процессов свободнорадикального окисления липидов и белков.

Полученные данные исследования позволяют сделать вывод о том, что при ишемическом и геморрагическом инсульте, а также при первично прогрессирующей и вторично прогрессирующей формах рассеянного склероза имеет место формирование первого блока окислительного стресса, а именно интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и белков.

Активация процессов СРО липидов и белков при анализируемых нами формах логически требует увеличения активности

маркеров неферментативного и ферментативного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты [3, 4]. Проанализируем полученные нами в процессе исследования данные показателей активности маркеров АОЗ, а именно маркеров неферментативного звена эндогенной системы антиоксидан-

ной защиты: витамина Е, восстановленного глутатиона при ишемическом и геморрагическом инсульте и витамина Е и общих тиолов при первично прогрессирующей и вторично прогрессирующей формах рассеянного склероза, которые представлены на рис. 3, 4.

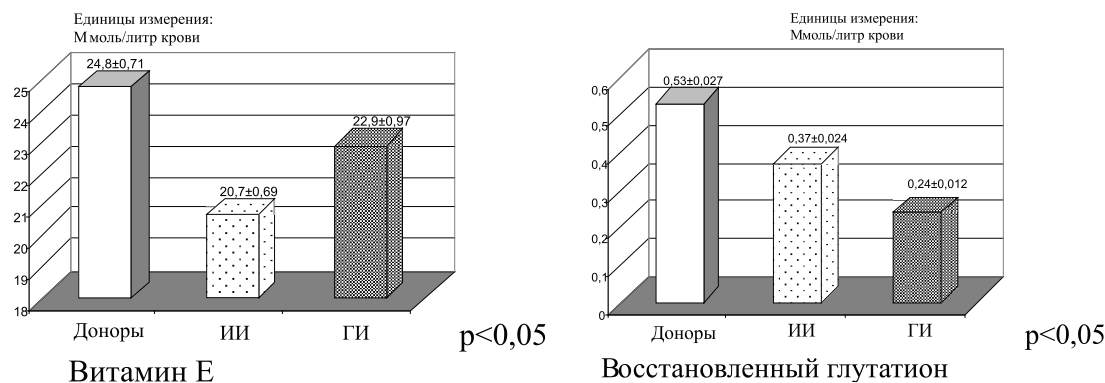


Рис. 3. Ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт (ГИ)

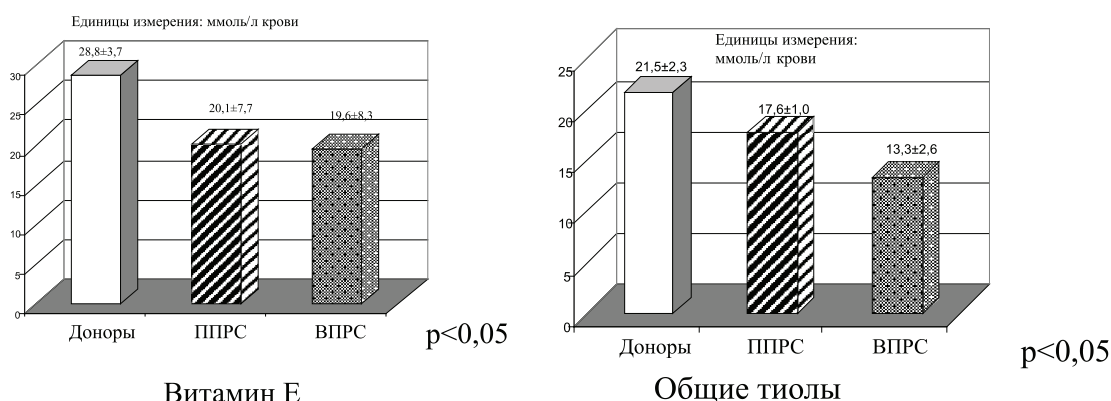


Рис. 4. Рассеянный склероз. Первично прогрессирующая (ППРС) и вторично прогрессирующая (ВПРС) клинические формы течения рассеянного склероза

На рис. 3 представлены показатели активности витамина Е и восстановленного глутатиона. Витамин Е является одним из основных эндогенных антиоксидантов, а именно эффективно «тушит» синглетный кислород и «перехватывает» свободные радикалы непосредственно реагируя с ними на стадии обрыва цепей. Антиоксидантную активность витамина Е связывают также с его взаимодействием с перекисными соединениями органической природы. Представленные на рисунке данные указывают на снижение активности витамина Е при геморрагическом и в большей степени ишемическом инсульте.

Восстановленный глутатион — эндогенный антиоксидант, который участвует в реакциях с гидроперекисями, сам при этом окисляется. Используется в рабо-

те антиперекисного комплекса в качестве субстрата, а именно глутатионпероксидаза взаимодействует с восстановленным глутатионом в реакциях с гидроперекисями, и при этом глутатион окисляется. Окисленный же глутатион является субстратом для работы глутатионредуктазы, которая в результате взаимодействия с гидроперекисями переводит его в восстановленное состояние — восстановленный глутатион, который вновь используется субстратом для реакций, в которых участвует глутатионпероксидаза. Глутатион участвует в транспорте аминокислот, а также в поддержании субгидрильных групп белков в восстановленном состоянии. Снижение его показателей активности, представленное на рис. 3, свидетельствует о дисбалансе в ферментативном и неферментативном звеньях

эндогенной системы антиоксидантной защиты при ишемическом и геморрагическом инсульте.

На рис. 4 при первично и вторично прогрессирующих клинических формах течения рассеянного склероза также отмечено снижение активности витамина Е. Снижение показателей активности витамина Е свидетельствует о функциональном дисбалансе в неферментативном звене эндогенной системы антиоксидантной защиты. Антиоксидантными свойствами обладают и соединения, содержащие сульфгидридные группы, относящиеся к нефермента-

тивному звену системы АОЗ. Это общие тиолы –SH-группировки, которые взаимодействуют с активными формами кислорода и перекисными радикалами, восстанавливая последние до нетоксичных продуктов. Снижение показателей активности общих тиолов, представленное на рис. 4, еще раз подтверждает наличие функционального дисбаланса в эндогенной системе антиоксидантной защиты. На рис. 5, 6 представлены графики показателей активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы маркеров ферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты.

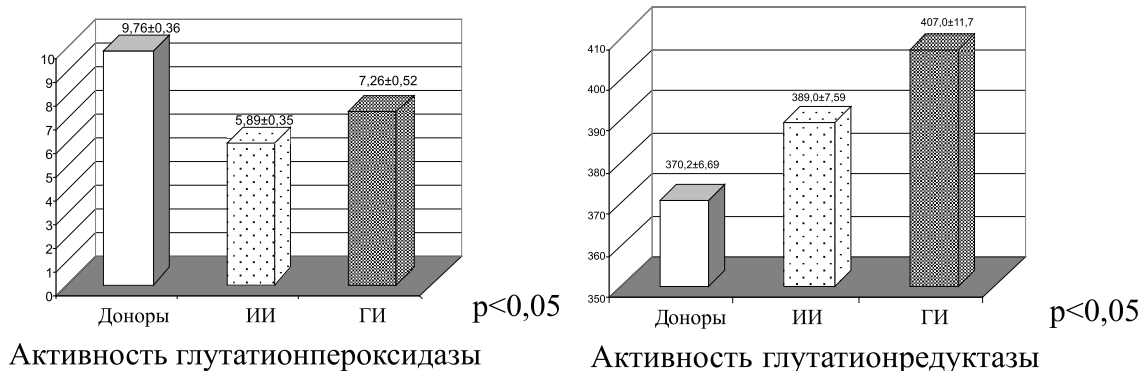


Рис. 5. Ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт (ГИ)

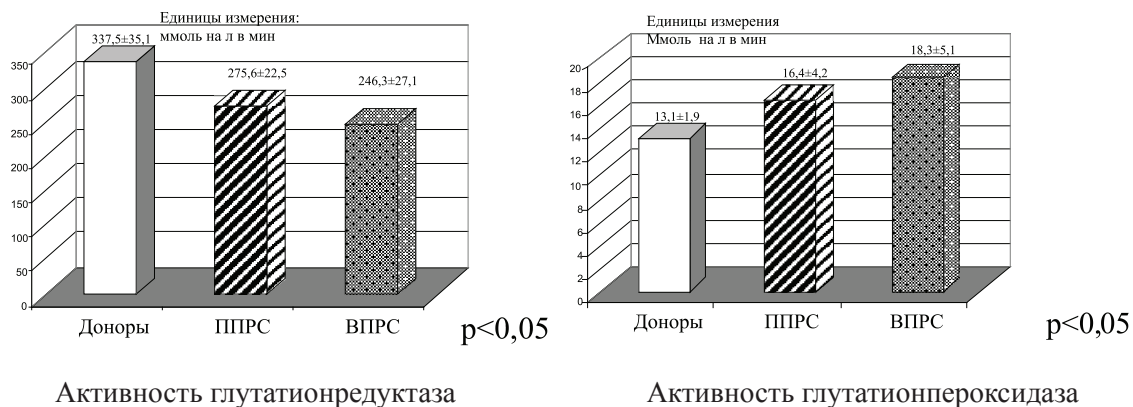


Рис. 6. Рассеянный склероз. Первично прогрессирующая (ППРС) и вторично прогрессирующая (ВПРС) клинические формы течения рассеянного склероза

Глутатионпероксидаза – фермент, катализирующий превращение перекиси водорода и органических гидроперекисей до гидросоединений, которые в дальнейшем могут метаболизироваться клеточными системами. Эффективность глутатионпероксидазного механизма восстановления гидроперекисей в значительной степени зависит от уровня основного донора для осуществления этой реакции – восстановленного глутатиона. Поддержание доста-

точного уровня восстановленной формы глутатиона, окисляющегося при функционировании глутатионзависимых антиперекисных систем, осуществляется ферментом глутатионредуктазой. Глутатионредуктазу относят к ферментативному звену АОЗ. Субстратом для работы глутатионредуктазы является окисленный глутатион, который она переводит в восстановленный. Активность фермента возрастает при увеличении концентрации восстановленных форм

перидиннуклеотидов и окисленного глутатиона. Таким образом, глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза формируют замкнутый антиперекисной комплекс. На рис. 5, 6 представлены показатели активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, при этом необходимо отметить, что при ишемическом инсульте отмечено снижение показателя активности глутатионпероксидазы, при геморрагическом инсульте в меньшей степени, а при рассеянном склерозе первично и вторично прогрессирующих клинических форм течения имеет место снижение активности глутатионредуктазы. Это подтверждает наличие функционального дисбаланса в ферментативном звене эндогенной системы антиоксидантной защиты. Таким образом, на основании полученных нами данных подтверждается формирование второго блока окислительного стресса, а именно функциональный дисбаланс в неферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы антиоксидантной защиты при геморрагическом, ишемическом инсульте, а также при первично и вторично прогрессирующих клинических формах течения рассеянного склероза.

Заключение

Анализируя все полученные данные по параметрам интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков, а также показателям активности ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты, можно сделать вывод о верификации окислительного стресса в патогенезе ишемического, геморрагического инсульта и первично, вторично прогрессирующих форм клинического течения рассеянного склероза, что является основанием для назначения антиоксидантов в комплексном лечении инсульта и рассеянного склероза. Успешное лечение этих тяжелых заболеваний улучшит качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Оксидантный стресс в патогенезе рассеянного склероза / М.А. Луцкий и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение Рассеянный склероз). – 2006. – № 3. – С. 26–30.

три имени С.С. Корсакова (Приложение Рассеянный склероз). – 2006. – № 3. – С. 26–30.

2. Окислительный стресс в патогенезе инсульта / М.А. Луцкий и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение Инсульт). – 2007. – № 2. – С. 37–42.

3. Цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс / М.А. Луцкий и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение Инсульт). – 2009. – № 5. – С. 73–80.

4. Окислительный стресс в патогенезе цереброваскулярных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова / М.А. Луцкий и др. // Цереброваскулярная патология и инсульт. Спецвыпуск: материалы 2-го Российского международного конгресса. – 2007. – С. 233–234.

5. Луцкий М.А. Роль окислительного стресса в патогенезе развития ишемического инсульта // Журнал теоретической и практической медицины. – 2008. – № 4. – С. 409–416.

6. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническим течением хронической ишемии мозга / О.А. Азизова и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение Инсульт). – 2013. – № 9. – С. 21–27.

References

1. Lutsky M.A. et al. Oxidant Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Multiple Sclerosis Supplement) 2006; 3; pp. 26–30.

2. Lutsky M.A. et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Stroke. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Stroke Supplement) 2007; 2; pp. 37–42.

3. Lutsky M.A. et al. Cerebrovascular Diseases and Oxidative Stress. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Stroke Supplement) 2009; 5; pp. 73–80.

4. Lutsky M.A. et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Cerebrovascular Diseases. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Edition: Proceedings of the 2nd Russian International Congress on Cerebrovascular Pathology and Stroke. 2007; pp. 233–234.

5. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Ischemic Stroke. The Journal of Theoretical and Practical Medicine. 2008; 4; pp. 409–416.

6. Correlation between the Markers of Oxidative Stress and the Clinical Course of Chronic Brain Ischemia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Stroke Supplement) 2013; 9; pp. 21–27.

Рецензенты:

Алабовский В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Лаврентьев А.А., д.м.н., профессор кафедры реанимации и анестезиологии ИДПО, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.