

УДК 616.831-005-08:547.79

Н.В.Васильєва, В.М. Пашковський, О.О. Жуковський

ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Кафедра нервових хвороб та психіатрії
(зав. – д.м.н. В.М. Пашковський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Проведено зіставлене вивчення показників пероксидного окиснення ліпідів залежно від ступеня прогресування порушень мозкового кровообігу. На основі експериментального вивчення дії тіотриазоліну на мембрани еритроцитів досліджено вплив препарату на стан вільнорадикального окиснення ліпідів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії та у відновний період ішемічного інсульту, проведено порівняльний аналіз отриманих показників.

Ключові слова: пероксидне окиснення ліпідів, ішемічний інсульт, дисциркуляторна енцефалопатія, тіотриазолін.

Вступ. Судинні захворювання головного мозку є однією з найактуальніших проблем клінічної невропатології. Загальновідомим є факт, що гострі форми порушення мозкового кровообігу розвиваються, здебільшого, на фоні хронічної цереброваскулярної патології - дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) [2]. Останніми роками знову збільшився інтерес до вивчення патогенезу і лікування ДЕ та інсультів. Багатьма авторами [3, 4, 5] звернуто увагу на патогенетичну роль дестабілізації мембранних процесів у генезі цих захворювань. Найбільш важливим компонентом мембранодестабілізуючого процесу вважають активацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), яка супроводжується пригніченням власної захисної антиоксидантної глутатионової системи організму. Саме тому набуває актуальності проблема розробки фармакологічних препаратів регуляції процесів ПОЛ за допомогою антиоксидантів.

Впродовж останніх років синтезовано багато препаратів з антиоксидантними властивостями. Одним із сучасних вітчизняних препаратів є тіотриазолін (ТТЗ).

Мета дослідження. Вивчити питання безпосереднього впливу тіотриазоліну на стан клітинних мембран, враховуючи малочисельність та розбіжність відомостей щодо змін показників ПОЛ з різними формами порушень мозкового кровообігу.

Матеріали і методи. Обстежено 2 групи хворих. Першу склали 30 пацієнтів з ДЕ II стадії, другу - 28 хворих, які були обстежені у відновному періоді ішемічного інсульту. Діагноз ДЕ виставляли на підставі критеріїв, розроблених Інститутом неврології АМН СРСР [7]. Періодизація ішемічного

інсульту здійснювалася згідно з класифікацією, запропонованою Т.Д. Деміденко [4]. Вік обстежених був в межах 45-67 років. Клінічне та біохімічне обстеження цих груп хворих проводилось до лікування, після чого кожна група розподілялась на дві підгрупи. Для лікування першої підгрупи застосовувалась базисна терапія, яка відповідала стадії порушення мозкового кровообігу. До схеми лікування хворих другої підгрупи включено 1%-ний розчин ТТЗ по 2 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу (40 мг/добу).

Біохімічні дослідження проводились в плазмі, еритроцитах та цільній венозній крові, забір якої здійснювали вранці натще на 1-2 добу госпіталізації та через 10 діб після лікування.

Порівняння біохімічних показників проводилося у контрольній групі з 28 практично здорових осіб віком від 35 до 62 років.

ПОЛ вивчали за наступними показниками: вмістом малонового діальдегіду (МДА) [1], сполуками з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієновими кон'югатами (ДК), кетодієнами (КД) і спряженими триєнами (СТ), які визначали за методом [3].

Дію ТТЗ на мембрани вивчали на еритроцитах 11 донорів [6]. Для визначення величини 100% гемолізу до 4,5 мл води додавали 0,5 мл суспензії еритроцитів, ретельно перемішували, центрифугували та спектрофотометрували. Дію на мембрани еритроцитів вивчали в гіпотонічному розчині, що містив 4,9 мМ фосфатного буфера (рН 7,4) і 69 мМ NaCl. Літичну активність ТТЗ у дослідних пробах визначали наступним чином: до 0,5 мл еритроцитарної суспензії додавали 4,5 мл гіпотонічного розчину з різними концентраціями препарату. База даних опрацьована за допомогою методів математичної статистики з визначенням середньої арифметичної величини (М), середньої похибки середньої арифметичної величини (m), а також критерію Стьюдента [5].

Результати дослідження та їх обговорення. Кількісні біохімічні дані дослідження показників ПОЛ хворих наведено в таблиці. Встановлено, що у крові хворих на ДЕ до лікування у порівнянні з контрольною групою мало місце вірогідне підвищення проміжних молекулярних продуктів ПОЛ - сполук із ІПЗ на 30%, ДК - майже на 96%, КД і СТ - на 40% та кінцевого продукту ПОЛ - МДА - на 83%. Після проведення традиційного комплексного лікування вищевказані показники не зазнають суттєвих змін. Так, у порівнянні з контрольною групою МДА залишається вірогідно підвищеним на 70%, ДК - на 78%. Показники у групі хворих після проведеного комплексного лікування з ТТЗ зазнавали суттєвих змін. Спостерігалась нормалізація вмісту у крові сполук з ІПЗ, КД і СТ. Ці показники були статистично невірогідні щодо контрольної групи. Рівень МДА залишався підвищеним на 7%, КД і СТ - на 8%, а ДК - на 26%. При порівнянні показників цієї групи з даними до лікування встановлено, що всі вони зменшувались вірогідно ($p < 0,001$).

У таблиці наведено також дані щодо стану вільнорадикальних процесів у хворих, обстежених у відновному періоді ішемічного інсульту. Вони свідчать, що у групі хворих до лікування у порівнянні з контролем рівень сполук з ІПЗ зростав на 27%, КД і СТ - на 50%, МДА - на 78%, ДК - у 2,3 рази. Після проведеного лікування показники оксидантної системи не зазнавали суттєвих змін ($p > 0,05$ у порівнянні з групою до лікування). При

Показники пероксидного окиснення ліпідів у хворих із порушеннями мозкового кровообігу

Групи обстежених	Контрольна група	Дисциркуляторна енцефалопатія II стадії			Відновний період ішемічного інсульту		
		До лікування, n=30	Комплексне лікування, n=15	Комплексне лікування + ТТЗ, n=15	До лікування, n=28	Комплексне лікування, n=13	Комплексне лікування + ТТЗ, n=15
Показники, що вивчалися							
МДА, мкмоль/л еритроцитів	20,37±0,28 n=28	39,27±0,47*	35,74±0,67*	21,83±0,37*	32,74±0,49*	34,75±0,85*	33,13±0,42*
ІПЗ, Е 220/мл крові	3,17±0,07 n=28	4,23±0,09*	3,94±0,12*	3,33±0,06	4,03±0,05*	3,89±0,13*	3,43±0,04
ДК, Е 232/мл крові	1,22±0,014 n=28	2,31±0,04*	2,27±0,04*	1,53±0,03*	2,89±0,07*	2,59±0,02*	2,43±0,34*
КД і СТ, Е 278/мл крові	0,86±0,03 n=28	1,22±0,03*	1,08±0,03*	0,94±0,02	1,29±0,01*	1,31±0,04*	1,08±0,04*

Примітки: * - вірогідні показники стосовно контрольної групи;

p - вірогідність між відповідною групою і групою хворих до лікування.

обстеженні групи хворих, яку лікували, використовуючи ТТЗ, встановлено, що вміст сполук з ІПЗ підвищений у порівнянні з контрольною групою на 5%. Решта показників зростала вірогідно стосовно контролю: рівень МДА - на 62%, КД і СТ - на 25%, ДК - у 2 рази. Водночас всі показники процесу ПОЛ наближались до контролю, що підтверджувалось їх вірогідними змінами ($p < 0,01$) стосовно групи до лікування.

При експериментальному вивченні дії ТТЗ на мембрани еритроцитів донорів встановлено, що препарат у досить широкому діапазоні концентрацій - від 10^{-9} до $2,5 \times 10^{-4}$ моль/л - викликає стабілізуючу дію на мембрани еритроцитів донорів проти гіпотонічного гемолізу. Мінімальний ступінь гемолізу (30%) спостерігається при кінцевій концентрації препарату 9×10^{-6} - 10^{-5} моль/л. Відхилення від цієї концентрації вліво (пониження кінцевої концентрації) чи вправо (підвищення кінцевої концентрації) призводить до підвищення величини гемолізу. Не виявлено впливу ТТЗ при кінцевій концентрації 10^{-10} моль/л, а при концентрації 5×10^{-4} моль/л ступінь гемолізу сягає величини, що мала місце під час дії самого гіпотонічного розчину.

Отже, препарат володіє вираженою мембраностабілізуючою дією, чим можна пояснити нормалізацію показників оксидантної системи крові, більше вираженої у хворих на ДЕ.

Висновки.

1. У крові хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії відзначається зростання вмісту сполук з ізольованими подвійними зв'язками,

малонового діальдегіду, причому ці показники перевищують аналогічні у хворих, обстежених у відновному періоді ішемічного інсульту.

2. Використання тіотриазоліну у комплексному лікуванні впродовж 10 діб у дозі 40 мг/добу інгібує в крові процеси пероксидного окиснення ліпідів, діючи на початкових етапах його ініціації. Біохімічні зіставлення дозволили встановити, що комплексне лікування з тіотриазоліном більш ефективне у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

3. За даними дослідження *in vitro* встановлено, що у концентрації від 10^{-9} до $2,5 \times 10^{-4}$ моль/л препарат викликає стабілізуючу дію на мембрани еритроцитів донорів проти гіпотонічного гемолізу.

Література. 1. *Васильєва Н.В.* Стан оксидантної та захисної глутатионової систем крові в різні періоди мозкового інсульту // Буковинський мед. вісник. - 1998. - Т.2, №2. - С.80-84. 2. *Верещагин Н.В.* Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушение мозгового кровообращения. - М.: Медицина, 1980. - 312с. 3. *Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И.* Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептаганизпропанольных экстрактах крови // Вопросы мед. химии. - 1989. - Т. 35, №1. - С.127-130. 4. *Демиденко Т.Д.* Реабилитация при цереброваскулярной патологии. - Л.: Медицина, Ленинградское отд-ние, 1989. - 206с. 5. *Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н.* Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. - М.: Медицина, 1990. - 217с. 6. *Мещишен И.Ф.* Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автор. дис.... д-ра биол. наук. - Киев, 1991. - 254с. 7. *Шмидт Е.В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова. - 1985. - Т.85, №9. - С.1281-1288.

LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH DISORDERS OF THE CEREBRAL CIRCULATION

N.V. Vasyliieva, V.M. Pashkovskiy, O.O. Zhukovskiy

Abstract. A comparative study of the indices of the lipid peroxidation, depending on the degree of progressing of cerebral circulation impairment has been performed. We have investigated the effect of thiotriazolin on the state of free radical lipid oxidation in patients with dyscirculatory encephalopathy of the second degree and during the rehabilitation period of ischemic stroke on the basis of an experimental study of the remedy influence upon the state of the erythrocyte membranes. A comparative analysis of the obtained indices has been carried out.

Key words: lipid peroxidation, ischemic strokes, dyscirculatory encephalopathy, thiotriazolin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
