



Т. Д. ГРИЦЬОК

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсультом з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем

Мета — дослідити стан про- та антиоксидантної систем у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, оцінити ефективність застосування препаратів екстракту гінґко білоба і кортексину, зокрема їх вплив на неврологічні симптоми і показники оксидантного стресу.

Матеріали і методи. Обстежено в динаміці (до та через 3 міс після лікування) 80 хворих віком від 40 до 76 років з перенесеним ішемічним інсультом. Оцінювали моторні функції і побутову адаптацію з використанням індексу Бартел, шкали Ренкіна, шкали самооцінки рівня депресії Бека. Стан прооксидантної системи визначали за вмістом продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові, антиоксидантної системи — за рівнем активності глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази.

Результати. Виявлено порушення рівноваги між про- та антиоксидантними системами: у всіх хворих зафіксовано вірогідно підвищений вміст продуктів окисної модифікації білків, особливо альдегід- і кетопохідних нейтрального характеру, та значне зниження рівня глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази. Це свідчить про те, що хворі, які перенесли ішемічний інсульт, перебувають у стані хронічного оксидантного стресу, котрий відіграє патогенетичну роль у пошкодженні мозку.

Висновки. При проведенні комплексу відновного лікування у хворих з наслідками ішемічного інсульту відзначено зниження інтенсивності хронічного оксидантного стресу, найбільше — при використанні кортексину та екстракту гінґко білоба.

Ключові слова: наслідки ішемічного інсульту, оксидантний стрес, окисна модифікація білків, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза.

Реабілітація хворих з когнітивними і моторними порушеннями внаслідок вогнищевого ураження мозку — тривале та дороге лікування, яке потребує міждисциплінарного підходу і спеціалізованої допомоги [1, 2]. До універсальних процесів, патогенетично пов'язаних зі зниженням репаративної нейропластичності та, відповідно, з порушенням відновлення неврологічних і психічних функцій, належить оксидантний стрес, який супроводжується зменшенням активності систем антиоксидантного захисту [1, 2, 9, 15]. Відомо, що оксидантний стрес призводить до окисної деструкції всіх основних класів біологічних макромолекул — нуклеїнових кислот, білків і ліпідів [1, 5, 15]. Утворення вто-

ринних токсичних продуктів оксидантного стресу, які володіють високою біологічною активністю «реактивних молекул», наприклад пероксиду водню, гідропероксидів ліпідів, пероксинітриду, гіпохлориту, призводить до прямої цитотоксичної дії, ініціює процеси патологічного апоптозу, посилює глутаматний ексайтотоксичний молекулярний каскад, що спричиняє деструктивні зміни нейрональної тканини мозку [1, 6, 9, 12, 15]. У гострий період ішемічного інсульту патохімічні процеси, пов'язані з оксидантним стресом, — одна з провідних патогенетичних ланок нейронального ушкодження [1, 9]. Питання про формування хронічного оксидантного стресу і зниження активності систем біотрансформації ендотоксинів у відновний період ішемічного інсульту є предметом дискусії.

© Т. Д. Грицьок, 2015

Останнім часом дедалі більшу увагу приділяють вивченню ролі окисної модифікації білків (ОМБ) у розвитку вільнорадикальних процесів, пов'язаних із захворюваннями різної етіології, зокрема судинними захворюваннями головного мозку.

Однією із найважливіших складових загальної системи антиоксидантного захисту вважають ферментативну редокс-систему глутатіону (СГ), яка забезпечує детоксикацію пероксидів, органічних гідропероксидів, інактивацію вільних радикалів [10, 15]. До складу СГ входять відновлений глутатіон та специфічні ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисненої форми глутатіону, а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза [18]. Відомо, що низка вторинних продуктів оксидантного стресу знижує антиоксидантні і детоксикаційні функції СГ [6—8]. Зміну функціональних властивостей СГ у відновний період інсульту мало досліджено. У літературі є суперечливі дані про інтенсивність процесів оксидантного стресу і їх зв'язок зі ступенем відновлення неврологічних та психічних функцій [5, 8, 15]. Лікувальна тактика хворих у відновний період ішемічного інсульту зазвичай передбачає тривале застосування антиоксидантів, необхідність призначення яких не визначено. Уточнення низки патогенетичних і патохімічних аспектів, пов'язаних зі зміною інтенсивності процесів ОМБ та функціональної активності СГ у хворих з перенесеним ішемічним інсультом, було завданням цього дослідження.

Мета роботи — дослідити стан про- та антиоксидантної систем у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, оцінити ефективність застосування препаратів екстракту гінкго білоба і кортексину, зокрема, їх вплив на неврологічні симптоми і показники оксидантного стресу.

Матеріали і методи

Обстежено 80 хворих віком від 40 до 76 років з перенесеним ішемічним інсультом (на 4—5-й місяць після гострого порушення мозкового кровообігу). Для оцінки впливу комбінованої терапії пацієнтів розподілили на дві групи. До 1-ї групи залучено 45 хворих, до 2-ї — 35 пацієнтів, порівнянних за віком, співвідношенням статей, клініко-неврологічними виявами захворювання. Хворі обох груп отримували традиційну терапію згідно з наказом № 602 МОЗ України від 03.08.2012 «Реабілітація, профілактика, лікування ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті. Адаптована клінічна настанова заснована на доказах» [12], спрямовану на нормалізацію порушень системної та церебральної гемодинаміки, реологічних властивостей крові. Пацієнтам 1-ї групи додатково призначали внутрішньом'язово кортексин у дозі 10 мг, попередньо розчинений у 2 мл води для ін'єкцій, протягом 10 днів та екстракт гінкго білоба Білобіл-інтенс у дозі 120 мг двічі на добу всередину впродовж 3 міс. До конт-

рольної групи залучено 20 практично здорових осіб без ознак цереброваскулярної патології.

Повторне обстеження проводили через 3 міс після лікування.

Оцінювали моторні функції та побутову адаптацію з використанням індексу Бартел і шкали Ренкіна. Для оцінки депресії використовували шкалу самооцінки рівня депресії Бека. Стан прооксидантної системи визначали за рівнем продуктів ОМБ у сироватці крові, антиоксидантної системи — за рівнем активності ГР та ГП.

Оцінку ОМБ проводили за методом Є. Є. Дубіної (1995) [5], який ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразонів. Визначення карбонільних похідних білків за допомогою 2,4-ДФГ дає змогу оцінити інтенсивність цього процесу в нормі і при оксидантному стресі. Для аналізу ступеня окиснення білків використовували 0,1 мл сироватки крові. Осадження білків сироватки крові здійснювали 20 % розчином трихлороцтової кислоти. Оптичну щільність комплексів динітрофенілгідразонів реєстрували на спектрофотометрі (СФ-16). У результаті реакції окиснення білків можуть утворюватися альдегідні й кетонні групи амінокислотних залишків, які взаємодіють з 2,4-ДФГ. Утворені комплекси з 2,4-ДФГ реєстрували при довжинах хвиль 356 і 370 нм (альдегід- і кетопохідні фенілгідразонів нейтрального характеру (АФГ_н і КФГ_н)), 430 і 530 нм (альдегід- і кетопохідні фенілгідразонів основного характеру (АФГ_о і КФГ_о)).

Активність ГР визначали спектрофотометрично на приладі Spicoli 211, реєструючи зміну концентрації НАДФН при довжині хвилі 340 нм, а ГП — визначаючи екстинкцію окисненого глутатіону при довжині хвилі 260 нм.

Статистичну обробку отриманих даних провели за допомогою пакета Statistica 6.0. Для оцінки статистичної значущості різниці показників між групами застосовували непараметричний U-критерій Манна—Уїтні. Для порівняння двох незалежних змінних проводили ранговий кореляційний аналіз із застосуванням коефіцієнта Спірмена.

Результати та обговорення

У хворих 1-ї групи, котрі отримували в складі комплексного лікування кортексин та екстракт гінкго білоба, спостерігали більш виражений регрес клінічних симптомів порівняно з 2-ю групою (табл. 1). У 1-й групі зафіксовано вірогідне ($p < 0,05$) зменшення бала за шкалою Ренкіна та показника депресії. За шкалою Бартел ступінь побутової адаптації збільшився з 75,2 до 92,9 бала.

Виявлено порушення рівноваги між прооксидантною та антиоксидантною системами.

Аналіз вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові хворих обох груп до лікування виявив значне його підвищення ($p < 0,05$), особливо альдегід- і кетопо-

Т а б л и ц я 1
Кількісна оцінка клінічної ефективності кортексину та гінкго білоба ($M \pm m$), бали

Шкала	1-ша група (n = 45)		2-га група (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс Бартел	75,2 ± 4,1	92,9 ± 5,5*	76,5 ± 4,1	80,8 ± 4,6
Шкала Ренкіна	3,0 ± 0,1	2,7 ± 0,1*	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,1
Шкала депресії Бека	16,3 ± 7,9	14,5 ± 6,8*	16,9 ± 7,8	15,7 ± 6,4

* Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

хідних нейтрального характеру, щодо показників групи контролю (табл. 2). Це свідчить про те, що хворі, які перенесли ішемічний інсульт, перебувають у стані хронічного оксидантного стресу, котрий відіграє патогенетичну роль у пошкодженні мозку.

Після лікування відзначено вірогідне зниження рівня окиснених білків в обох дослідних групах, при цьому це зниження було меншим у 2-й групі порівняно з 1-ю групою. Так, вміст АФГ_н і КФГ_н у 1-й групі був нижчим на 37,3 і 45,4%, а в 2-й групі — на 9,7 і 34,3% відповідно, АФГ_о і КФГ_о — на 35,6 і 41,5% та 26,6 і 15,9%, проте у 2-й групі рівня вірогідності за КФГ_о не було досягнуто (див. табл. 2).

При дослідженні кореляційних зв'язків між показниками встановлено чітку кореляційну залежність між ступенем порушення ОМБ і вираженістю клінічних виявів ($r_s = -0,79$; $p < 0,05$). Обернено пропорційний зв'язок між показниками ОМБ та неврологічним дефіцитом (балом за шкалою Бартел) свідчить про зменшення неврологічного дефіциту на тлі зменшення оксидантного стресу в пацієнтів 1-ї групи. Виявлений взаємозв'язок відновлення неврологічного дефіциту зі зменшенням ступеня вираження оксидантного стресу дає змогу використовувати динамічні показники ОМБ як маркер прогнозу захворювання та ефективності лікування. Це має важливе значення, оскільки

ОМБ при оксидантному стресі, який призводить до зміни їх фізико-хімічних властивостей (конформація, фрагментація, агрегація), патогенетично тісно пов'язана з процесами перекисного окиснення ліпідів та ендотеліальною дисфункцією. Крім того, в стані оксидантного стресу, а також за рахунок активних кисневих метаболітів окисненню піддаються насамперед не ліпіди, а білки плазматичних мембран, що призводить до їх деполімеризації і лізису клітини [10].

Оцінюючи стан антиоксидантної системи в усіх обстежених до лікування зафіксували значне зниження рівня ГП та ГР ($p < 0,05$). Ці показники у 2-й групі під дією базового лікування практично не змінювалися ($p > 0,05$), тоді як у 1-й групі спостерігали вірогідне збільшення їх рівня після лікування ($p < 0,05$) (табл. 3).

Виявлено обернено пропорційний кореляційний зв'язок середньої сили між ОМБ і ГП та ГР ($r_s = -0,11$; $p < 0,05$). Це свідчить про активну участь глутатіонової системи в нейтралізації реакційних вільнорадикальних продуктів [10].

Отримані дані свідчать про більш виражений позитивний ефект лікування у пацієнтів, яким призначили комплексну терапію із застосуванням кортексину та екстракту гінкго білоба. Встановлено зменшення інтенсивності процесів оксидантного

Т а б л и ц я 2
Рівень продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові хворих з перенесеним ішемічним інсультом

Дожина хвилі, нм	Утворений комплекс	Контрольна група (n = 20)	1-ша група (n = 45)		2-га група (n = 35)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
356	АФГ _н	0,218 (0,15; 0,27)	2,14 (1,916; 2,27)*	1,342 (1,043; 1,651)#	2,25 (1,930; 2,31)*	2,03 (1,138; 2,17)#
370	КФГ _н	0,143 (0,11; 0,147)	1,679 (1,448; 1,867)*	0,9164 (0,725; 1,124)#	1,6908 (1,448; 1,878)*	1,019 (0,8167; 1,226)#
430	АФГ _о	0,013 (0,012; 0,02)	0,676 (0,625; 0,751)*	0,4352 (0,3883; 0,5377)#	0,6802 (0,625; 0,752)*	0,4990 (0,3896; 0,6072)
530	КФГ _о	0,018 (0,015; 0,021)	0,1947 (0,164; 0,231)*	0,1139 (0,0966; 0,1503)#	0,1953 (0,1708; 0,2625)*	0,1642 (0,1115; 0,2011)

Дані наведено у вигляді медіани (25-го і 75-го перцентилі).

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази у сироватці крові хворих з перенесеним ішемічним інсультом

Шкала	Контрольна група (n=20)	1-ша група (n = 45)		2-га група (n = 35)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глутатіонпероксидаза	0,23 (0,18; 0,20)	0,12 (0,10; 0,15)*	0,16 (0,14; 0,20)#	0,10 (0,10; 0,15)*	0,12 (0,10; 0,14)
Глутатіонредуктаза	0,19 (0,14; 0,23)	0,07 (0,05; 0,10)*	0,13 (0,08; 0,19)#	0,04 (0,03; 0,04)*	0,09 (0,06; 0,09)

Дані наведено у вигляді медіани (25-го і 75-го перцентилі).

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).# Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

стресу (зниження рівня показників ОМБ та підвищення вмісту антиоксидантних ферментів — ГП і ГР). Таким чином, хронічний оксидантний стрес — одна з патогенетичних ланок у розвитку постінсультних ускладнень.

Висновки

У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, на 4—5-й місяць після гострого порушення мозкового кровообігу зберігається стан хронічного оксидантного стресу, показником якого є підвищення окисної модифікації білків і зниження активності ферментів-антиоксидантів.

Установлено взаємозв'язок між регресом неврологічного дефіциту та зменшенням ступеня вираження оксидантн оксидантного стресу, що дає підставу використовувати динамічні показники окисної модифікації білків, з огляду на найбільшу чутливість їх у діапазоні альдегід- і кетопохідних нейтрального характеру, як маркер прогнозу ішемічного інсульту та оптимізації лікування хворих.

При проведенні комплексу відновного лікування хворих з наслідками ішемічного інсульту виявлено зниження інтенсивності хронічного оксидантного стресу, найбільше — при використанні кортексину та екстракту гінкго білоби.

Література

- Алиферова В. М., Дадашева М. Н., Доронин Б. М. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2014. — № 4. — С. 41—46.
- Анисимова А. В., Колесникова Т. И., Юцкова Е. В. Нейропротективная терапия хронической цереброваскулярной патологии // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2014. — № 7. — С. 30—32.
- Бурчинский С. Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы // Новости мед. фарм. — 2011. — № 360. — С. 5—10.
- Дубинина Е. Е., Балунов О. А., Трофимова С. А. Перспективы лечения больных, перенесших ишемический инсульт: место и роль цитофлавина // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2010. — № 6. — С. 49—53.
- Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вест. исслед. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24—26.
- Йолкіна Н. М. Окиснювальна модифікація протеїнів в еритроцитах при ішемічній хворобі серця та кардіоміопатії // Актуальні питання сучасної медицини: Зб. тез конф. (18—19 квітня 2013 р., м. Харків). — Харків, 2013. — С. 34.
- Ковальчук В. В., Богатырева М. Д., Мишулин Т. И. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2014. — № 6. — С. 101—105.
- Кузнецов В. В. Нейропептиды у системі фармакорекабілітації хворих, які перенесли ішемічний інсульт // Укр. неврол. журн. — 2010. — № 2 (15). — С. 15—19.
- Литвиненко И. В., Наумов К. М., Одинак М. М. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2014. — № 4. — С. 35—40.
- Мальш П. Н. Глутатион и жизнеспособность консервированного эритроцита // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. — 2009. — № 2. — С. 78—84.
- Михаелян Т. Х. Корреляционный анализ клинико-инструментальных данных у больных с хронической ишемией мозга на фоне перенесенного ишемического инсульта и без инсульта в анамнезе // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2013. — № 12. — С. 7—11.
- Наказ МОЗ № 602 МОЗ України від 03.08.2012 «Реабілітація, профілактика, лікування ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті. Адаптована клінічна настанова заснована на доказах».
- Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Ведение больного, перенесшего инсульт // Журн. неврол. им. Маньковського. — 2014. — № 1. — С. 18—23.
- Carter A.R, Connor L.T, Dromerick A. W. Rehabilitation after stroke: current state of the science // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2010. — N 10. — P. 158—66.
- Cojocaru I. M., Cojocaru M., Sapira V., Ionescu A. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke // Rom. J. Intern. Med. — 2013. — Vol. 51 (2). — P. 97—06.
- Kaschel B. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement — a selective review in search of differential effect // Hum. Psychopharmacol. — 2009. — Vol. 24. — P. 343—370.
- Pendlebury S.T, Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet. Neurol. — 2009. — N 8 (11). — P. 1006—1018.
- Posada-Duque R. A., Barreto G. E., Cardona-Gomez G. P. Protection after stroke: cellular effector of neurovascular unit integrity // Front. Cell. Neurosci. — 2014. — N 14. — P. 8—23.

19. Schmidt H. L., Vieira A., Altermann C. Memory deficits and oxidative stress in cerebral ischemia-reperfusion: neuroprotective role of physical exercise and green tea supplementation // *Neurobiol Learn Mem.* — 2014. — P. 242—250.
20. Tsai N. W., Chang Y. T., Huang C. R. et al Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke // *Biomed Res Int.* — 2014. — P. 256879 Режим доступу: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/256879>.

Т. Д. ГРИЦЮК

ГБУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

Эффективность лечения больных с перенесенным ишемическим инсультом с учетом оценки состояния про- и антиоксидантной систем

Цель — исследовать состояние про- и антиоксидантной систем у больных, перенесших ишемический инсульт, оценить эффективность применения препаратов экстракта гинкго билоба и кортексина, в частности их влияние на неврологические симптомы и показатели оксидантного стресса.

Материалы и методы. В динамике (до и через 3 месяца после лечения) обследованы 80 больных в возрасте от 40 до 76 лет с перенесенным ишемическим инсультом. Оценивали моторные функции и бытовую адаптацию с использованием индекса Бартел, шкалы Ренкина, шкалы самооценки уровня депрессии Бека. Состояние прооксидантной системы определяли по содержанию продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови, антиоксидантной системы — по уровню активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы.

Результаты. Выявлено нарушение баланса между про- и антиоксидантной системами: у всех обследованных больных зафиксировано достоверно повышенное содержание продуктов окислительной модификации белков, особенно альдегид- и кетопроизводных нейтрального характера, и значительное снижение уровня глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Это свидетельствует о том, что больные, перенесшие ишемический инсульт, находятся в состоянии хронического оксидантного стресса, который играет патогенетическую роль в повреждении мозга.

Выводы. При проведении комплекса восстановительного лечения у больных с последствиями ишемического инсульта отмечено снижение интенсивности хронического оксидантного стресса, в большей степени — при использовании кортексина и экстракта гинкго билоба.

Ключевые слова: последствия ишемического инсульта, оксидантный стресс, окислительная модификация белков, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза.

T. D. HRYTSIUK

Ivano-Frankivsk National Medical University

Efficacy treatment of patients with ischemic stroke in view of the pro- and antioxidant systems state

Objective — to examine pro- and antioxidant systems state in patients with ischemic stroke and to evaluate the efficacy of ginkgo biloba extract and cortexin in preparations and their impact on neurological symptoms and oxidative stress parameters.

Methods and subjects. The study involved 80 patients aged 40 to 76 years with ischemic stroke (before and 3 months following the treatment). Motor function and household adaptation were assessed by means of Bartel's index, Rankine scale, Beck's depression self-assessment scale. Prooxidative system state was determined by oxidative modification of proteins products level in blood serum and antioxidant system was determined by activity level of glutathione reductase and glutathione peroxidase.

Results. An imbalance of pro- and antioxidant systems was revealed. It was evidenced by statistically significant increase of OMP indicators particularly neutral aldehyde- and ketone derivatives (356, 370 nm — I and II waves length) in all patients and glutathione peroxidase and glutathione reductase reduction in the blood. It suggests, that patients, who had an ischemic stroke, are in a state of chronic oxidative stress, which plays a pathogenic role in brain damage.

Conclusions. We observed a decrease of chronic OS intensity during complex restorative treatment of patients with ischemic stroke. The most significant changes were obtained due to application of cortexin and ginkgo biloba.

Key words: ischemic stroke, oxidant stress, oxidative modification of proteins, glutathione peroxidase, glutathione reductase.