



А.А. Козелкин¹, А.Н. Черкез¹, Ф.В. Шикаева²

ВЗАИМОТНОШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ, УРОВНЕЙ МЕЛАТОНИНА И СЕРТОНИНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ДЭП-II) НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА "ТИОЦЕТАМ"

¹Запорожский государственный медицинский университет

²Запорожская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: мелатонин, серотонин, когнитивные функции, перекисное окисление белков, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, "Тиоцетам"

Хронический оксидантный стресс, приводящий к повреждению и гибели нервных клеток, неотъемлемо проявляется развитием когнитивных нарушений. Мелатонин и серотонин являются эффективными инактиваторами свободных радикалов, реагирующими с высокотоксичными гидроксильными радикалами и тем самым успешно защищающими нейроны от окислительного повреждения. Проведено комплексное обследование и лечение 60 больных ХНМК (ДЭП II стадии). Все больные были распределены на две клинические группы: в первую вошли 34 пациента (56,6%), которым в комплексном стандартном лечении применялся препарат "Тиоцетам" (АТ "Галичфарма"), а вторую группу составили 26 больных (43,4%), получавших аналогичное лечение, но без использования "Тиоцетама". Можно предположить, что применение тиоцетама в короткие сроки нормализует равновесие МТ и СТ в нейромедиаторной системе, ликвидируя оксидантное повреждение клеток головного мозга проявляющееся положительной динамикой когнитивных нарушений. Проведение базовой терапии у больных ДЭП II степени требует более длительного лечения, подтверждая несомненную эффективность применения тиоцетама в комплексной терапии у больных ДЭП II степени.

В настоящее время развитие хронического нарушения мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия) рассматривается как мембранодестабилизирующий процесс [6,7]. Дестабилизация клеточных мембран при гипоксии головного мозга может быть обусловлена усилением процессов перекисидации в условиях недостаточной активности антиоксидантной защиты с увеличением продуктов перекисного окисления белков (ПОБ) и липидов (ПОЛ), что приводит к развитию оксидантного стресса [1,2,3.], одним из последствий которого может быть нарушение когнитивных функций [8].

МТ и СТ являются эффективными инактиваторами свободных радикалов, реагирующими с высокотоксичными гидроксильными радикалами и тем самым успешно защищающими нейроны от окислительного повреждения. В свою очередь ингибирование ПОБ и ПОЛ в мозговой ткани при участии МТ и СТ может быть непосредственным образом связано с улучшением когнитивных функций [2,9].

Учитывая эти данные, можно допустить, что исследование уровня мелатонина и серотонина в крови больных ДЭП может быть использовано как маркер эффективности применения современных антигипоксантов и нейропротекторов.

Изучение возможностей использования в лечении дисциркуляторной энцефалопатии новых церебропротекторов, антигипоксантов и антиоксидантов для коррекции каскадных деструктивных ишемических процессов является перспективным направлением [6,7].

Цель работы – изучить взаимосвязь когнитивных функций с уровнем мелатонина и серотонина у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне комплексного лечения с использованием препарата "Тиоцетам". Работа выполняется в соответствии с планом НТР №01024002859 и является фрагментом диссертационной работы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета и неврологическом отделении 9-й городской клинической больницы г. Запорожья проведено комплексное обследование и лечение 60 больных ХНМК (ДЭП II стадии). Все больные были распределены на две клинические группы: в первую вошли 34 пациента (56,6%), которым в комплексном стандартном лечении применялся препарат "Тиоцетам" (АТ "Галичфарма"), а вторую группу составили 26 больных (43,4%), получавших аналогичное лечение, но без использования "Тиоцетама". Для сравнения проведено исследование уровня мелатонина у 16 практически здоровых добровольцев той же возрастной группы - группа сравнения.

Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 14 (23,4%), женщин – 46 (76,6%). Возраст больных – от 31 до 67 лет, при этом: от 31 до 40 лет – 5 (8,3%), от 41 до 50 – 38 (63,3%) больных, от 51 до 60 – 3 (5%), старше 60 лет – 14 больных (23,4%). Средний возраст больных – $49,7 \pm 2,3$ года (66,7% больных были трудоспособного возраста).

Мелатонин в крови определяли методом Додамбаева Е.Т. (1986) [4]. Когнитивные функции оценивали с помощью шкалы памяти Векслера (D. Wade, 2000). Серотонин в крови определяли методом Weissbach H. (1965) [4]. Биохимические исследования проведены на базе кафедры лабораторной диагностики и общей патологии ЗМАПО (зав. кафедрой – профессор Ф.В. Шикаева).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал практически идентичные базисные показатели у больных первой и второй групп, повышение уровня МТ в 1,3 раза и в 1,27, снижение СТ в 1,48 раза и в 1,27 в сравнении с контрольными



ми показателями (табл. 1). Учитывая особенности биосинтеза МТ и СТ, кроме абсолютных показателей их уровня, мы использовали индекс МТ/СТ, как показатель относительной интенсивности биосинтеза МТ. В контрольной группе величина данного индекса была принята за 1 (100%). Показатели коэффициента интенсивности биосинтеза мелатонина при поступлении составили 1,84 в первой группе и 1,95 во второй в сравнении с контрольными показателями (табл. 1), что может указывать на дисбаланс в системе СТ - МТ, проявляющийся усилением производства МТ на фоне некоторого истощения уровня СТ. Данная закономерность подтверждает патогенетические механизмы развития ДЭП на фоне хронической ишемии головного мозга и высокой степени активности хронического оксидантного стресса, характеризующаяся компенсаторной гиперпродукцией МТ, серотониновая недостаточность недостаточностью, на что указывает высокий уровень коэффициента МТ/СТ. На основании этих данных можно предположить, что выраженность клинических проявлений и когнитивных нарушений при ДЭП имеет непосредственную взаимосвязь с дисбалансом взаимоотношений внутри нейромедиаторной системы МТ - СТ.

Хронический оксидантный стресс, приводящий к повреждению и гибели нервных клеток, неотъемлемо проявляется развитием когнитивных нарушений [8,9]. Выраженные нарушения в антиоксидантной системе имеют прямую корреляционную связь со степенью когнитивных расстройств у больных ДЭП II степени ($r=0,71$, $p<0,05$). При поступлении у пациентов ДЭП II степени определяется снижение функции памяти и внимания в первой группе в 1,30 раз при прямом запоминании и в 1,45 раза при обратном, во второй группе, соответственно, в 1,32 и 1,45 (табл. 2) по сравнению с контрольной группой.

Контроль показателей МТ и СТ на фоне проводимой стандартной терапии проводился через 19-21 день. В первой группе на фоне приема "Тиоцетама" показатели МТ,

СТ оказались равными соответствующим показателям контрольной группы. Коэффициент интенсивности биосинтеза мелатонина был равен 1. Когнитивные расстройства при прямом запоминании на 8%, при обратном запоминании на 15% ниже контрольных показателей. Во второй группе уровень МТ сохраняется выше на 20%, а СТ ниже на 28% в сравнении с показателями контрольной группы. Коэффициент МТ/СТ снизился незначительно до 1,65. Когнитивные расстройства при прямом запоминании на 19%, при обратном запоминании на 26% ниже контрольных показателей. Можно предположить, что применение "Тиоцетама" в короткие сроки нормализует равновесие МТ и СТ в нейромедиаторной системе, ликвидируя оксидантное повреждение клеток головного мозга проявляющееся положительной динамикой когнитивных нарушений. Проведение базовой терапии у больных ДЭП II степени требует более длительного лечения, подтверждая несомненную эффективность применения "Тиоцетама" в комплексной терапии у больных ДЭП II степени.

Таким образом, применение в первой группе нового отечественного препарата "Тиоцетам", в котором сочетается эффективное действие тиотразолина и пирацетама, раскрывает новые возможности в лечении ДЭП-II степени [6,7].

ВЫВОДЫ

1. У больных ДЭП II степени отмечается состояние напряжения в системе МТ - СТ, проявляющееся повышением уровня МТ и снижением уровня СТ, повышением индекса МТ/СТ.

2. Между нарушением когнитивных функций у пациентов ДЭП II и величиной коэффициента интенсивности биосинтеза мелатонина (МТ/СТ) имеется прямая корреляционная связь ($r=0,71$, $p<0,05$).

3. Использование в комплексной терапии у пациентов ДЭП II степени препарата "Тиоцетам", обладающего комбинированным эффектом, позволило провести кор-

Таблица 1

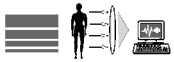
Показатели уровня мелатонина и серотонина в крови у больных с ДЭП-II

Показатели	Контрольная группа (n=16)	I-я группа (n=34)		2-я группа (n=26)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мелатонин, нмоль/л	0,543±0,030	0,69±0,08 $p<0,05$	0,55±0,05 $p<0,05$	0,71±0,07 $p<0,05$	0,64±0,06 $p<0,05$
Серотонин, мкмоль/л	0,463±0,030	0,32±0,09 $p<0,01$	0,47±0,06 $p>0,05$	0,31±0,08 $p<0,01$	0,33±0,07 $p<0,05$
Коэффициент МТ/СТ	1	1,84	1	1,95	1,65

Таблица 2

Показатели когнитивных расстройств у больных с ДЭП-II по шкале Векслера

Показатели	Контрольная группа (n=16)	I-я группа (n=34)		2-я группа (n=26)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Прямое запоминание	50,4±2,8	39,7± 2,8 $p<0,05$	46,9± 3,1 $p<0,05$	38,3± 3,1 $p<0,05$	40,2± 3,2 $p<0,05$
Обратное запоминание	39,8±3,2	28,7± 2,9 $p<0,01$	33,6± 3,0 $p<0,05$	27,3± 2,6 $p<0,01$	29,4± 3,3 $p<0,05$



рекцию когнитивных нарушений (учитывая воздействие на нейромедиаторные процессы) в более короткий срок по сравнению с традиционным лечением.

4. Определение уровня МТ и СТ может иметь практическое значение при лечении церебропротекторами с антиоксидантной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма (метод. указания). - Спб., 2000. - 24 с.
2. Беленичев И.Ф., Губский Ю.И., Левицкий Е.Л. и др. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции // Совр. пробл. токсикол. -2003. -№2. -С.8-17.
3. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. і др. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях // Совр. пробл. токсикол. -2004. -№2. -С.8-15.
4. Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Гавровская С.В., Кузьмич Е.В., Леонова Н.В. // Биохимия. -2002. -Т.67, №3. - С. 413-421.
5. Дунаев В.В., Губский Ю.И., Беленичев И.Ф. и др. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов // Совр. пробл. токсикол. -2004. -№1. - С. 7-13.
6. Дзяк Л.А., Сирко А.Г. Дозозависимая эффективность тиоцетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга // Новости медицины и фармации. - 2006. - № 1-3 (183-184). - С.13-14.
7. Козьолкін О.А., Черкез А.М., Козьолкіна С.О., Лісова О.О., Риндіна Г.В. Комплексне лікування хворих на дисциркуляторну енцефалопатію з використанням препарату "Тіоцетам" // Клінічна фармакологія та фармакотерапія. -2006. - №2. - С. 15-17.
8. Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений. Нейрометаболическая терапия. - Киев: Библиотечка практикующего врача, 2005 - 72с.
9. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. - Москва: Знание -М., 2000. -344с.

Поступила 12.12.2007г.

О.О. Козелкин, А.М. Черкез, Ф.В. Шикаева

Взаємовідношення когнітивних функцій, рівнів мелатоніну і серотоніну у хворих з хронічним порушенням мозкового кровообігу (ДЭП - II) на тлі комплексного лікування із застосуванням препарату "Тіоцетам"

Хронічний оксидантний стрес, що призводить до пошкодження і загибелі нервових клітин є невід'ємним розвитком когнітивних порушень. Мелатонін і серотонін є ефективними інактиваторами вільних радикалів, що реагують з високотоксичними гідроксильними радикалами і тим самим успішно захищають нейрони від окислювального пошкодження.

Проведено комплексне обстеження і лікування 60 хворих ХНМК (ДЭП II стадії). Всі хворі були розподілені на дві клінічні групи: до першої увійшли 34 пацієнти (56,6%), якими в комплексному стандартному лікуванні застосовувався препарат "Тіоцетам" (АТ "Галичфарма"), а другу групу склали 26 хворих (43,4%), що одержували аналогічне лікування, але без використання "Тіоцетама". Можна припустити, що застосування "Тіоцетама" в короткі терміни нормалізує рівновагу МТ і СТ в нейромедиаторній системі, ліквідовуючи оксидантне пошкодження клітин головного мозку що виявляється позитивною динамікою когнітивних порушень. Проведення базової терапії у хворих ДЭП II ступеня вимагає тривалішого лікування, підтверджуючи безперечну ефективність застосування "Тіоцетама" в комплексній терапії у хворих ДЭП II ступеня.

Ключові слова: мелатонін, серотонін, когнітивні функції, перекисне окислення білків, хронічна недостатність мозкового кровообігу, "Тіоцетам"

A.A. Kozelkin, A.N. Cherkez, F.V. Shykayeva

Relations of cognitive functions, from the levels of melatonin and serotonin in patients with chronic cerebral blood circulation disorders (DEP-II) of blood on complexes' a background treatment with application of preparation of tiocetam

Chronic oxidant the stress resulting in damage and destructions of nervous cells (cages), it is integral it is shown by development cognitive infringements. Melatonin and serotonin are effective inaktivatoris the free radicals, reacting with highly toxic hydroxyl radicals and by that successfully protecting neurons from oxidizing damage.

Complex examination and treatment of 60 CCBCD patients (DEP II stage) was carried out. All the patients were divided into two clinical groups: the first included 34 patients (56,6%) who took tiocetam as part of the standard complex treatment (AT "Halychfarma"), the second group included 26 patients (43,4%) who underwent the same treatment but without tiocetam.

It is possible to assume, that application tiocetam in short terms normalizes balance MT and ST in neurotransmitter to system, liquidating oxidizing damage of cells(cages) of a brain shown by positive dynamics cognitive infringements. Carrying out of base therapy at patients DEP of II degree demands longer treatment, confirming doubtless efficiency of application tiocetam in complex therapy from patients DEP of II degree.

Key words: melatonin, serotonin, cognitive functions, protein peroxidation, chronic cerebral blood circulation insufficiency, tiocetam

Сведения об авторах:

Козелкин А.А., д.мед.н, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ЗГМУ;

Черкез А.Н., заочный аспирант кафедры нервных болезней ЗГМУ;

Шикаева Ф.В., д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной диагностики ЗМАПО.

Адрес для переписки:

Черкез А.Н., 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра нервных болезней. Тел.: (061) 220-72-28