

СИСТЕМА ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*В.А. Малахов
А.Н. Завгородняя*

*Харьковская медицинская академия
последипломного образования*

Резюме. На основании обследования 65 больных в острый период церебрального ишемического инсульта изучен стабильный метаболит эндотелиального вазорегулирующего агента оксида азота — нитрит. Проведена оценка уровня нитрита у больных различной степени тяжести инсульта. Анализ реактивности эндотелия при церебральном ишемическом инсульте показал его отличия при различной степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: церебральный ишемический инсульт, эндотелий, оксид азота.

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из распространенных форм патологии нервной системы (Грицай Н.М., 1996; Григорова И.А., 1998; Волошин П.В., Тайцлин В.И., 1999; Urbinelli R. et al., 2001; Мищенко Т.С., 2003; Яворська В.О., 2003; Зозуля І.С. та співавт., 2005). Несмотря на то что опубликовано большое количество научных работ, посвященных данной проблеме, много аспектов патогенеза и лечения инсульта остаются неизученными. Являясь сосудистой катастрофой, мозговой инфаркт сопровождается структурно-функциональными нарушениями со стороны сосудистой системы (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001). На протяжении последних лет большое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний приобретают нарушения со стороны внутреннего слоя кровеносных сосудов, а именно эндотелия (Rubanyi G.M., 1993; Lusher T.F., Barton M., 1997; Anderson T.J., 1999; Малая Л.Т. и соавт., 2000; Vita J., Keaney J., 2002). Также в литературе известны единичные работы, касающиеся механизмов эндотелиальной дисфункции при цереброваскулярной патологии, — хронических церебральных ишемиях (Мищенко Т.С. и соавт., 2002; Малахов В.О., 2004).

Ряд авторов (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Виничук С.М., Черенько Т.М., 2003; Завгородняя А.Н., Малахов В.А., 2006) обобщает некоторые механизмы повреждения эндотелиоцитов в условиях оксидантного стресса и активации цитокинов (фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов) в острый период мозгового инфаркта.

Сосудистый эндотелий является наиболее функционально активным компонентом сосудистой стенки ввиду расположения между гладкими мышечными клетками меди и кровотоком, активной метаболической функции по выработке различных факторов, регулирующих сосудистый тонус, пролиферацию, процессы гемостаза и воспаления, иммунного ответа (Vane J.R. et al., 1990; Банин В.В., Алимов Г.А., 1992; Vanhoutte P.M., 1997; Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А., 1998; Шляхто Е.В. и соавт., 2002).

Наиболее вероятным звеном эндотелиальной дисфункции является система синтеза важного эндотелиального фактора — оксида азота (NO) (Раевский К.С., 1997; Ткаченко М.М., 1997; Малахов В.А. и соавт., 1999; Zhang H. et al., 2001; Зотова И.В. и соавт., 2002; Lauer T. et al., 2002). Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной базальной секрецией NO при участии эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина. Кроме вазодилатирующего эффекта,

NO обладает ангиопротекторными свойствами, подавляя пролиферацию меди сосудов, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, подавляя агрегацию лейкоцитов и миграцию моноцитов (Moncada S. et al., 1991; Snyder S.H., Bredt D.S., 1992; Wever R. et al., 1998). Дефицит NO в эндотелии сосудов сопровождается повышением уровня провоспалительных агентов, уровня тканевого АПФ, тромбозом, сосудистым повреждением и ремоделированием, вазоконстрикцией (Loscalzo J., 1995; Schulz B. et al., 1995; Gewaltig M. et al., 2002).

Цель работы — изучение предполагаемой роли нарушения синтеза NO в патогенезе церебрального ишемического инсульта и возможности медикаментозной коррекции выявленных изменений.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены материалы комплексного обследования 65 больных с первым ишемическим инсультом до и после лечения.

Критерии отбора больных: первое в жизни острое нарушение мозгового кровообращения; ишемический тип острого нарушения мозгового кровообращения; поступление больных в стационар до 24 ч от начала заболевания; возраст больных от 46 до 75 лет.

Критерии исключения больных: предшествующие в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения; соматическая патология в стадии декомпенсации; прием пациентами нитросодержащих препаратов.

Средний возраст обследованных больных составил $63,7 \pm 1,0$ года (пределы колебаний от 46 до 75 лет), среди них мужчин — 35 (53,8%), женщин — 30 (46,2%). В качестве контрольной группы обследованы 25 практически здоровых человек, сопоставимые по полу и возрасту с группой больных церебральным ишемическим инсультом (ЦИИ).

Итоговая комплексная оценка состояния больных с ЦИИ, включенных в исследование, с использованием шкалы Глазго, оригинальной шкалы Гусева Е.И. и Скворцовой В.И. (Трошин В.Д. и соавт., 2000) позволила разделить всех больных на 4 клинические группы:

А (n=3) — больные с ЦИИ в относительно удовлетворительном состоянии;

В (n=30) — больные с ЦИИ средней степени тяжести;

С (n=18) — больные с ЦИИ тяжелой степени;

Д (n=14) — больные с ЦИИ в крайне тяжелом состоянии.

Параклинические методы обследования включали лабораторно-биохимические методы (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, липидный спектр крови, коагулограмма), инструмен-

тальные методы (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки). Для верификации диагноза «Ишемический инсульт» проводили магнитно-резонансное обследование головного мозга на томографе «Образ-1».

О содержании NO в плазме крови судили по концентрации его конечного стабильного метаболита — нитрита (NO₂) и содержанию суммы конечных метаболитов NO (нитраты + нитриты). Метод определения содержания NO₂ в плазме венозной крови основан на фотоколориметрическом определении оптической плотности окрашенного комплекса NO₂ с реактивом Грисса. Поскольку реакция диазотирования (с реактивом Грисса) является специфичной только на NO₂, для определения нитратов необходимо их предварительное восстановление. Был рассчитан индекс NO-реактивности эндотелия (NO-ИРЭ), выраженный в % (Гельцер Б.И., Котельников В.Н., 2003) как отношение $NO(2) - NO(1) / NO(1) \times 100$, где NO(1) — суммарный уровень стабильных метаболитов NO до лечения, NO(2) — суммарный уровень стабильных метаболитов NO после лечения. Все больные ЦИИ получали комплексное лечение (недифференцированная терапия + дифференцированная терапия).

Вероятность полученных результатов определена по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общее содержание NO₂ у больных с ЦИИ в динамике лечения и контрольной группе имело различия. Для более детальной оценки состояния NO-системы эндотелия у пациентов с ЦИИ исследовано содержание NO₂ в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 1).

Как видно из представленных данных, уровень NO₂ у больных с ЦИИ в 1-е сутки заболевания достоверно ниже контрольных значений, он практически не претерпевает изменений к концу наблюдения. Это может свидетельствовать о слабо выраженном ответе эндотелия путем выработки сосудорасширяющего агента — NO в данной группе больных в условиях проводимых лечебных мероприятий.

Анализируя полученные данные, установлено, что в группе больных с ЦИИ с относительно удовлетворительным состоянием в 1-е сутки заболевания уровень NO₂ максимально приближен к показателям контрольной группы; в динамике прослежено его снижение ($p < 0,05$). В группе больных с ЦИИ средней степени тяжести отмечено снижение NO₂ — в 1-е сутки его содержание ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), а после лечения снизился достоверно относительно контрольной группы.

Больные с тяжелой и крайне тяжелой степенью заболевания характеризовались низким содержанием

Динамика содержания NO₂ у больных с ЦИИ в зависимости от степени тяжести заболевания (M±m, мкмоль/л)

Группа больных	Сроки исследования	В целом по группе	Степень тяжести ЦИИ			
			А	В	С	Д
ЦИИ	До лечения	3,47±0,20*	3,93±0,32	3,62±0,29	3,25±0,32*	3,33±0,30*
	После лечения	3,46±0,13*	3,66±0,71	3,48±0,20*	3,37±0,19*	3,68±0,57
Контроль			3,90±0,07			

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

ем NO₂ (p<0,05 по сравнению с контрольной группой), в динамике отмечено повышение показателя. Таким образом, можно выделить группу больных с наиболее грубыми изменениями в NO-системе — это тяжелая и крайне тяжелая степень ЦИИ, что указывает на истощение продукции и повышение инактивации NO при крайне неблагоприятном течении инсульта. Наряду с этим отмечены более высокие значения NO₂ в подгруппах А и В у больных с ЦИИ и приближение к показателю контрольной группы у больных в относительно удовлетворительном состоянии.

С целью уточнения эндотелийзависимых механизмов в патогенезе ЦИИ исследована реактивность NO-системы эндотелия в динамике наблюдения.

Анализ NO-ИРЭ при ЦИИ показал его различия при различной степени тяжести заболевания (табл. 2). Согласно полученным данным ЦИИ сопровождается изменением вазореактивности, опосредованной экспрессией эндотелиального вазодилатора — NO. Сравнительный анализ показал существенные различия NO-ИРЭ у больных с ЦИИ различной степени тяжести. Отмечена прогрессирующая гипореактивность NO-системы по уровню конечных метаболитов NO у больных с ЦИИ при повышении клинической тяжести состояния.

Таблица 2

NO-ИРЭ у больных с ЦИИ по степеням тяжести (M±m, %)

Группа больных	Степень тяжести ЦИИ			
	А	В	С	Д
ЦИИ	27,37±5,75*	15,52±2,10*	13,09±2,61*	3,02±2,46*

*p<0,05 между группами А и С, А и D, В и D, С и D.

При относительно удовлетворительном состоянии больных отмечена NO-гиперреактивность с тенденцией к снижению у больных с ЦИИ средней степени тяжести. При усугублении тяжести состояния больных продолжается снижение NO-ИРЭ до критической отметки 3,02±2,46%, что говорит о практически полном истощении NO-системы у больных с ЦИИ в критическом состоянии. Учитывая активное участие эндотелиальных механизмов в патогенезе острой сосудистой патологии головного мозга, перспективным является назначение препаратов ангиопротекторного свойства.

Выводы

У больных в острый период ЦИИ происходит снижение уровня стабильного метаболита NO — NO₂, что свидетельствует об участии эндотелийзависимых механизмов в патогенезе ЦИИ.

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия, которое выражалось в снижении уровня NO₂, прогрессирует при повышении клинической тяжести состояния больных ЦИИ.

ЛИТЕРАТУРА

Банин В.В., Алимов Г.А. (1992) Эндотелий как метаболически активная ткань: синтетические и регуляторные функции. Морфология, 2: 10–35.

Виничук С.М., Черенко Т.М. (2003) Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. Компюлис, Киев, 120 с.

Волошин П.В., Тайцлин В.И. (1999) Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. Знание, Москва, 555 с.

Гельцер Б.И., Котельников В.Н. (2003) Нитроксидпродуцирующая и вазомоторная функция сосудистого эндотелия и их взаимосвязь с показателями кардиогемодинамики при артериальной гипертензии климактерического периода. Кардиология, 1: 76–77.

Григорова И.А. (1998) Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта: обзор. Лік. справа. Врачеб. дело, 1: 58–65.

Грицай Н.М. (1996) Вільнорадикальні процеси, системна та регіонарна гемодинаміка у хворих із порушенням мозкового кровообігу. Укр. вісник психоневрології, 3(10): 116–117.

Гусев Е.И., Скворцова В.И. (2001) Ишемия головного мозга. Медицина, Москва, 328 с.

Завгородняя А.Н., Малахов В.А. (2006) Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии. Укр. мед. часопис, 2(52): 32–39.

Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. (1998) Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология, 9: 68–80.

Зозуля І.С., Боброва В.І., Костовецький О.В. (2005) Особливості перебігу атипичних форм мозкових інсультів ішемічного характеру. Київ, 157 с.

Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. (2002) Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология, 4: 58–67.

Малахов В.А., Белоус А.М., Пасюра И.Н., Дорошенко Г.И. (1999) Клеточно-мембранные аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов. Ранок, Харьков, 172 с.

Малахов В.О. (2004) Початкові стадії хронічних церебральних ішемій (патогенез, клініка, лікування, профілактика). Харків, 228 с.

Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. (2000) Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Торсинг, Харьков, 432 с.

Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Крыленко Т.В. и др. (2002) Клинико-патогенетические особенности хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения и программа реабилитации. Укр. вісник психоневрології, 2(31): 63–65.

Мищенко Т.С. (2003) Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта. Харьков, 20 с.

Раевский К.С. (1997) Оксид азота — новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 5: 484–490.

Ткаченко М.М. (1997) Оксид азоту та судинна регуляція. Теоретична медицина, 2: 241–254.

Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. (2000) Острые нарушения мозгового кровообращения. Изд-во Нижегород. гос. мед. академии, Нижний Новгород, 440 с.

Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Волкова Е.В., Лапотников В.А. (2002) Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе. Международный медицинский журнал, 3: 9–13.

Яворська В.О. (2003) Судинні захворювання головного мозку: Посібник для сімейних лікарів. Прапор, Харків, 336 с.

Anderson T.J. (1999) Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 34(3): 631-638.

Gewaltig M., Kojda G. (2002) Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc. Res.*, 55(2): 250-260.

Lauer T., Kleinbongard P., Kelm M. (2002) Indexes of NO bioavailability in human blood. *News Physiol. Sci.*, 17: 251-255.

Loscalzo J. (1995) Nitric oxide and vascular disease. *New Engl. J. Med.*, 333(4): 251-253.

Lusher T.F., Barton M. (1997) Biology of the endothelium. *Clin. Cardiology*, 20(11 Suppl. 2): II-3-10.

Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 43(2): 109-142.

Rubanyi G.M. (1993) The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 22 (Suppl. 4): S1-14.

Schulz J.B., Matthews R.T., Beal M.F. (1995) Role of nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Curr. Opin. Neurol.*, 8(6): 480-486.

Snyder S.H., Bredt D.S. (1992) Biological roles of nitric oxide. *Sci. Am.*, 266(5): 68-71.

Urbini R., Bolard P., Lemesle M., Ossey G.V., Thomas V., Boruel D., Megherbi S.E., Giroud A., Wolf J.E., Giroud M. (2001) Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study. *Neurol. Res.*, 23(4): 309-314.

Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. (1990) Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl. J. of Med.*, 323(1): 27-36.

Vanhoutte P.M. (1997) Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 18(Suppl. E): E19-E29.

Vita J., Keaney J. (2002) Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation*, 106(6): 640-643.

Wever R., Stroes E., Rabelink T.J. (1998) Nitric oxide and hypercholesterolemia: a matter of oxidation and reduction? *Atherosclerosis*, 137(Suppl.): S51-S60.

Zhang H., Snead C., Catravas J.D. (2001) Nitric oxide differentially regulates induction of type II nitric oxide synthase in rat vascular smooth muscle cells versus macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21(4): 529-535.

СИСТЕМА ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ: ДЕЯКІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

В.О. Малахов, А.М. Завгородня

Резюме. На основі обстеження 65 хворих в гострий період церебрального ішемічного інсульту вивчено стабільний метаболіт ендотеліального вазорегулюючого агента оксиду азоту — нітрит. Проведено оцінку рівня нітриту у хворих з різним ступенем тяжкості інсульту. Аналіз реактивності ендотелію при церебральному ішемічному інсульті показав його відмінності при різному ступеню тяжкості захворювання.

Ключові слова: церебральний ішемічний інсульт, ендотелій, оксид азоту.

NITRIC OXIDE SYSTEM IN STROKE PATIENTS: SOME PATHOGENETIC ASPECTS

V.A. Malahov, A.N. Zavgorodnyaya

Summary. Nitrite, a stable product of the endothelial agent — nitric oxide, was studied in 65 patients with stroke in the acute period. The level of nitrite was estimated in patients with different severity of stroke. The endothelial reactivity in stroke patients was varied depending on the disease severity.

Key words: cerebral infarction, endothelium, nitric oxide.

Адрес для переписки:

Завгородня Анна Николаевна
61176, Харьков, ул. Корчагинцев, 58
Харьковская медицинская академия
последипломного образования,
кафедра невропатологии и нейрохирургии
E-mail: anaz1@rambler.ru

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

В США одобрена первая вакцина против птичьего гриппа

По материалам *sanofi-aventis.com*;
Bloomberg

17 апреля 2007 г. «Sanofi Pasteur», подразделение группы компаний «sanofi-aventis», объявила о получении от Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) разрешения на маркетинг вакцины против птичьего гриппа. Заявку на получение разрешения на маркетинг биологического лекарственного средства (Biologics License Application — BLA) компания подавала совместно с Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health — NIH). Вакцина была одобрена после рассмотрения данных клинических испытаний, оконченных в 2005 г. Применение этой вакцины в дозе 90 мкг/мл у здоровых взрослых в возрасте от 18 до 64 лет позволяло сформировать иммунитет (определяли по уровню антител в сыво-

ротке крови) против вируса гриппа H5N1 у 45% участников; отмечаемые побочные реакции были незначительно выраженными. FDA выдало разрешение на маркетинг, несмотря на установленный 70% порог эффективности вакцины. «Чтобы быть готовыми к пандемии, необходимо иметь разрешенную к применению вакцину, и этот шаг — мера временная», — отметил Норман Бейлор (Norman Baylor), директор Центра оценки и исследования вакцин (Office of Vaccines Research and Review) FDA. В свою очередь Филип Осбах (Philip Hoshbach), вице-президент по иммунизационной политике и связям с правительством «sanofi-aventis», подчеркнул, что компания работает над повышением эффективности вакцины. Департамент здравоохранения и медицинского обслуживания США (Department of Health and Human Services — HHS) уже приобрел 6 млн доз вакцины, а всего запланировано приобрести у различных поставщиков 20 млн доз, заявила Холи Бабин (Holly Babin), представитель HHS.